Aus dem Röntgeninstitut und der Strahlentherapeutischen Klinik
des Städtischen Krankenhauses Moabit, Berlin
Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. Rudolf Birkner

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER HISTOLOGISCHE HAUTVERÄNDERUNGEN NACH Co^{60}-GAMMABESTRAHLUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1960

vorgelegt von
Rolf Korthaus
~~aus Haan (Rhld.)~~
aus Lüdenscheid

Aus dem Röntgeninstitut und der Strahlentherapeutischen
Klinik des Städtischen Krankenhauses Moabit, Berlin

Dirigierender Arzt: Prof.Dr.med. Rudolf Birkner

Tierexperimentelle Untersuchungen über histologische Hautveränderungen nach Co^{60}-Gammabestrahlung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rolf Korthaus
aus
Haan (Rhld.)

Dekan: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr.med. Rudolf B i r k n e r

Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o ff

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 20. März 68

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis:

I. Die Fortschritte der Strahlentherapie durch die Einführung der Co^{60}-Gammastrahlung in die Tumorbehandlung
   1) Physikalische Grundlagen
   2) Biologische Vorzüge der Co^{60}-Gammastrahlen gegenüber der konventionellen Röntgenstrahlung

II. Klinische Beobachtungen über Haut- und Unterhautveränderungen nach Co^{60}-Gammabestrahlung

III. Histologische Erfahrungen über Hautveränderungen nach 2oo kV-Röntgenbestrahlung
   1) Allgemeine strahlenbiologische Vorgänge
   2) Die Röntgenstrahlenreaktion der Haut
   3) Bestrahlungsfolgen an der Haut von Meerschweinchen
      a) Die normale Meerschweinchenhaut
      b) Histologische Ergebnisse nach Röntgenbestrahlung der Meerschweinchenhaut

IV. Eigene Untersuchungen
   1) Versuchsanordnung
   2) Ergebnisse der eigenen Versuche
      a) Hautveränderungen nach 1500R
      b) Hautveränderungen nach 3000R
      c) Hautveränderungen nach 4500R
      d) Hautveränderungen nach 6000R
      e) Hautveränderungen nach 7500R
      f) Hautveränderungen nach 9000R

V. Zusammenfassende und vergleichende Beurteilung der Versuchsergebnisse

Tierexperimentelle Untersuchungen über histologische Hautveränderungen nach Co^{60}-Gammabestrahlung

I. Die Fortschritte der Strahlentherapie durch die Einführung der Co^{60}-Gammastrahlung in die Tumorbehandlung

1) Physikalische Grundlagen:

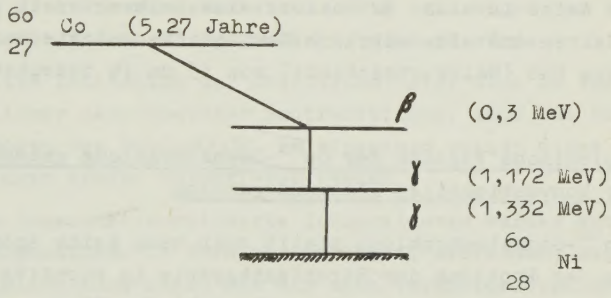
Zu Anfang der 5oer-Jahre erfuhr die Strahlenbehandlung maligner Tumoren, insbesondere die Supervolttherapie, eine recht bedeutsame Bereicherung. Durch die Kernforschung wurde die Herstellung von leistungsstarken und mengenmäßig ausreichenden, dabei auch finanziell vertretbaren radioaktiven Isotopen möglich, deren Quantenenergie einer 2,5 MeV-Röntgenstrahlung entspricht. Diese so gewonnenen Isotope konnte man für die sog. Telecurie-Einheiten verwenden. Vor allem die Isotope Co^{60} und Cs^{137} haben in wesentlichem Maße dazu beigetragen, daß die Anwendung hoher Strahlenenergien eine weltweite Ausdehnung erfahren hat.

In Kanada wurde im Jahre 1951 die erste 1000-Curie-Kobalteinheit in die Tumortherapie eingeführt. Seitdem hat sich diese Bestrahlungsart in relativ kurzer Zeit in der ganzen Welt durchsetzen können, so daß heute Hunderte derartiger Kobaltbomben im strahlentherapeutischen Betrieb stehen. Ein Ende dieser Entwicklung ist noch nicht abzusehen.

Der physikalische Unterschied der Co^{60}-Gammastrahlung gegenüber der konventionellen Röntgenstrahlung ist kein prinzipieller; er liegt lediglich in der Quantenenergie. Die Energiegrenze zwischen beiden Strahlenarten wurde früher willkürlich bei etwa 1MeV gezogen, d.h. in Quantenenergiebereichen oberhalb von 1MeV sprach man von Gammastrahlen. Die heutige Definition der Gammastrahlen beinhaltet jede elektromagnetische Wellenstrahlung, die durch einen Kernprozeß entstanden ist. Die bei einem solchen Kernprozeß emittierten Gammaquanten sind zumeist monochromatisch, d.h. die Energie sämtlicher derartiger Quanten ist gleich groß, sofern diese alle dem gleichen Prozeß im Atomkern entstammen. Im Gegensatz dazu sind die Energien der Röntgenquanten

über ein ganzes Spektrum kontinuierlich verteilt.

Im speziellen Fall des radioaktiven Co^{60} sieht der Zerfallsvorgang, der zur Aussendung der in der Therapie benutzten Gammastrahlen führt, folgendermaßen aus: Das radioaktive Co^{60}-Isotop sendet eine ß-Strahlung der Energie von 0,3 MeV aus. Dadurch entsteht ein angeregtes Ni-Atom, dessen überschüssige Energie in Form zweier Gammaquanten der Energiestufen 1,17 MeV und 1,33 MeV abgegeben wird. Ihre mittlere Energie beträgt 1,25 MeV. Die ß-Strahlung stört in der Therapie in keiner Weise, weil sie bereits durch eine dünne Materieschicht leicht abzuschirmen ist. - Schematisch hat der Zerfallsprozeß des Co^{60} folgendes Aussehen (nach B e c k e r und S c h u b e r t):



Dieser Gammastrahlung wäre energetisch eine Röntgenstrahlung äquivalent, deren Maximalenergie etwa 2,5 MeV beträgt; denn die ultraharte Röntgenstrahlung, die für derartige Energiebereiche mit einem Teilchenbeschleuniger geliefert werden müßte, liegt stets als kontinuierliches Bremsspektrum vor, in dem sämtliche Energiestufen bis zur Maximalenergie vertreten sind.

Der wesentliche technische Vorteil der Telecuriegeräte gegenüber Röntgenapparaturen und Hochvoltbeschleunigern liegt darin, daß sie praktisch ohne äußere Energiezufuhr Strahlung aussenden. Dagegen ist die Tatsache der ständigen Strahlung ein Nachteil, der zu besonders aufwendigen Maßnahmen bezüglich des Strahlenschutzes zwingt.

Die technischen Forderungen an eine Strahlenquelle für eine optimale Anwendbarkeit fassen B e c k e r und S c h u b e r t in 3 Punkten zusammen:

1. Möglichst hohe spezifische Aktivität, um große Gesamtaktivitäten auf kleinstem Raum unterbringen zu können
2. Lange Halbwertszeit des Isotops, um die gleiche Strahlungsquelle ohne stärkeren Intensitätsverlust möglichst lange benutzen zu können
3. Möglichst hohe Gammaenergie, um ein Minimum der selektiven Absorption in den verschiedenen Gewebsarten zu erreichen

Das Radionuclid Co^{60} vereinigt diese Vorteile in recht günstiger Weise in sich. Es besitzt eine Halbwertszeit von 5,27 Jahren und eine mittlere Gammaquantenenergie von 1,25 MeV, was eine HWS (Halbwertsschicht) von 13 mm Pb bedeutet.

2) Biologische Vorzüge der Co^{60}-Gammastrahlung gegenüber der konventionellen Röntgenstrahlung

Die Co^{60}-Gammabestrahlung stellt zwar noch keine endgültige Lösung des Problems der Strahlentherapie in kurativer Hinsicht dar, sie kann und will auch nicht die Röntgen-Nahbestrahlung und die Therapie mit schnellen Elektronen ersetzen, aber sie erweitert gerade auf dem Gebiet der Tiefentherapie die Behandlungsmöglichkeiten ganz erheblich, hauptsächlich durch die Tatsache, daß man eine hohe tumorvernichtende Dosis ohne größere Gefahr für das umgebende gesunde Gewebe in das Herdgebiet einstrahlen kann. Am augenscheinlichsten ist dabei der hautschonende Effekt der Gammastrahlung. Daher liegt ihr Vorteil nicht so sehr in der Erzielung einer höheren relativen Tiefendosis; denn die Herddosis wird genau wie bei der Röntgenstrahlung durch die Toleranz der Nachbarorgane nach oben begrenzt. Die erhöhte relative Tiefendosis gestattet jedoch eine Beschränkung auf wenige Einfallsfelder zur Erzielung der erforderlichen Herddosis und vermeidet dadurch unübersichtliche Dosisverteilungsverhältnisse und eventuelle Dosisspitzen im gesunden Gewebe.

Einer der wesentlichen Vorzüge der Co^{60}-Gammastrahlung gegenüber der konventionellen 200 kV-Röntgenstrahlung sind die günstigen Streustrahlungsverhältnisse. Die Rückstreuung beträgt nämlich nur etwa 8% gegenüber 40% bei 200kV. Das Elektronengleichgewicht ist infolge der hohen Sekundärelektronenenergie erst in einer Gewebstiefe von etwa 4-5 mm erreicht, wo auch das Dosismaximum bei Stehfeldbestrahlung liegt. Dadurch wird die Oberfläche um etwa 30% weniger belastet. - Ferner bietet die weitgehend gerichtete Streustrahlung den Vorteil einer möglichst geringen Gesamtstrahlenbelastung, d.h. die Integraldosis ist vergleichsweise geringer. Infolge der im Körperquerschnitt nur langsam abfallenden Dosis besitzt die Co^{60}-Gammastrahlung noch eine sehr hohe Austrittsdosis, welche eine direkte Gegenfeldstrahlung nicht ratsam erscheinen läßt, weil sonst der hautschonende Effekt wieder zunichte gemacht würde.

Die relative Entlastung der Oberfläche zeigt sich im Fehlen fast jeglicher nennenswerter Hautreaktionen, auch bei Gesamtherddosen von 5000-6000R. Im einzelnen sollen diese Veränderungen später beschrieben werden.

Durch die insgesamt verminderte Integraldosis werden auch Allgemeinreaktionen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Depression des Blutbildes usw., wie sie nach vergleichbaren Röntgendosen bekannt sind, kaum beobachtet.

Ein weiterer geweblicher Vorzug der Co^{60}-Gammastrahlung liegt darin, daß die Absorption nur zu einem geringen Teil von der physiko-chemischen Zusammensetzung der verschiedenen Gewebsarten abhängt, d.h. die Absorption ist in allen Geweben, also auch im Knochen, gleich groß. Diese Tatsache läßt nicht nur eine größere relative Tiefendosis an einen hinter Knochenabschnitten liegenden Herd gelangen, sie vermindert auch die Gefahr von Knorpel- und Knochennekrosen und läßt die Berechnung der Dosisverteilung auf dem Körperquerschnitt in verhältnismäßig einfache Schablonen fassen.

B i r k n e r und H i n z fassen die genannten Vorzüge der Co^{60}-Tiefentherapie gegenüber der Röntgentiefenbestrahlung in folgenden 5 Punkten zusammen:

1. Genauere Dosierungsmöglichkeit wegen der zuverlässigen Übertragungsmöglichkeit der im Wasserphantom gemessenen Dosiswerte auf den menschlichen Körper infolge der gleichmäßigen Strahlenabsorption in Energiebereichen von 1-3 MeV
2. Homogenere Tumordurchstrahlung aus dem gleichen Grunde
3. Wesentlich höhere relative Tiefendosis im Gewebe, bedingt durch die Härte der Co^{60}- Gammastrahlung
4. Wesentlich bessere Verträglichkeit für den Patienten in bezug auf seinen Allgemeinzustand
5. Größere Hautschonung infolge des Aufbaueffekts und der geringen Rückstreuung

II. Klinische Beobachtungen über Haut- und Unterhautveränderungen nach Co^{60}-Gammabestrahlung

Infolge des Aufbaueffektes liegt bei der Telegammatherapie die Toleranzgrenze der Haut etwa doppelt so hoch wie bei der Orthovolttherapie (B o h n d o r f). Die beobachteten Schleimhautreaktionen dagegen sind zumindest gleich stark, wenn nicht stärker als bei der konventionellen Röntgenbestrahlung, sicher bedingt durch die höhere Tiefendosis bei gleicher Oberflächendosis.

In den Anfangszeiten der Co^{60}-Tiefentherapie wurden als augenfälligste Veränderungen an der Oberfläche relativ häufig Unterhautfibrosierungen beobachtet, wie sie als sog. Röntgenschwiele aus der frühen Röntgenära bekannt sind. Unter derartigen Fibrosen versteht man plattenartige, verhältnismäßig glatte, pigmentierte Infiltrationen meist ziemlich derben, schwartigen Charakters, die sich z.T. bretthart anfühlen (B i r k n e r und H o f f m a n n). Heute sieht man sie nur noch sehr selten, hauptsächlich deshalb, weil die Dosis stark fraktioniert verabreicht wird und direkte Gegenfelder vermieden werden.

B i r k n e r und H o f f m a n n beschreiben diese

Indurationen im Unterhautfettgewebe ausführlich. Die Verfasser beobachteten sie bei ca. 2-3% aller in den ersten 3 Jahren Gammabestrahlten. Die verabreichten Dosen betrugen 300-500R pro Tag bei Gesamtdosen von 1000-10500R. Dabei konnte eine weitgehende Abhängigkeit der indurativen Spätveränderungen von der insgesamt verabreichten Luftdosis beobachtet werden.

Schon während des Bestrahlungszeitraumes zeigten sich Erytheme, Follikelschwellungen, schuppende Epitheliolysen, teilweise sogar exudativ-bullöse Hautreaktionen. Einige Wochen nach Abschluß der Behandlung trat eine intensive Hyperpigmentierung auf. Nach weiteren 2-3 Monaten begann die ödematös-teigige Verdickung des Unterhautgewebes, die sich nach insgesamt 6-7 Monaten zur derben Unterhautschwiele entwickelte. Sowohl der zeitliche Ablauf als auch die Stärke der Reaktion unterlagen starken individuellen Schwankungen. Im akuten Stadium war die Hauttemperatur lokal erhöht. Zu dieser Zeit bestand eine hochgradige Schmerzhaftigkeit, die teilweise zu bestimmten Schonhaltungen zwang.

Ähnliche fibrotische Veränderungen treten auch in Form von narbigen Schrumpfungen an inneren Organen, z.B. an der Harnblase, am Harnleiter und im Fettgewebe des kleinen Beckens auf.

Die Unterhautfibrosen zeigen eine deutliche Rückbildungstendenz, und zwar setzt diese etwa ab 4. - 6. Monat nach ihrer Entstehung von den Randbezirken her ein. Überhaupt beginnt die Gewebsreparation nach Co^{60}-Gammabestrahlung, wahrscheinlich wegen der unterschiedlichen Ionisationsdichte, schneller als nach Röntgenbestrahlung. Infolge der Reversibilität dieser Veränderungen spricht man in diesen Fällen von Strahlenreaktionen im Gegensatz zu den irreversiblen Strahlenschäden.

Charakteristische Merkmale derartiger Indurationen sind außer dem durchschnittlichen Auftreten nach 7 Monaten die absolut exakte Beschränkung auf das bestrahlte Areal, die weitgehende Dosisabhängigkeit der Veränderungen sowie die stufenweise Entwicklung. Nicht alle Körperregionen zeigen bei gleicher Strahlenbelastung eine gleich starke Reaktion.

Besonders heftig reagieren die fettreichen abdominellen, lumbalen und paravertebalen Körperpartien, insbesondere bei Adiposen.

Die Ursachen für die Fibrosierungen kann man nach B i r k n e r und H o f f m a n n einteilen in:

1. radiogene Faktoren (Aufbaueffekt)
2. lokal-biologische Faktoren (trophische Störungen, operative Eingriffe, Lymphstauungen, Ödeme usw.)
3. allgemeine Faktoren (Konstitution, Ernährungszustand, Alter usw.)

Ferner spielen hier eine eventuelle Vorbelastung durch konventionelle Strahlentherapie sowie die Bestrahlungsmethode eine wichtige Rolle. Durch die Wahl einer günstigen Kombination von Gesamtdosis, Felderanordnung, Einzeldosis und Bestrahlungsdauer können diese für den Patienten ebenso wie für den Therapeuten unangenehmen, wenn auch im Hinblick auf den möglichen Behandlungserfolg durchaus in Kauf zu nehmenden Unterhautindurationen heute weitgehend vermieden werden.

Mikroskopisch sahen B i r k n e r und H o f f m a n n erhebliche Degenerationen an den Kapillarendothelien, hochgradige Erweiterung der Lymphspalten, Hyperplasie der Arterienwände sowie Schwund der elastischen und Wucherung der kollagenen Fasern.

Die Veränderungen der Haut selbst sind dagegen im Vergleich zur konventionellen Röntgentherapie ausgesprochen gering. So berichtet beispielsweise S o u z a L o b o in seinen Erfahrungen mit der Kobaltbombe, daß selbst bei Gesamtherddosen von 8000R, die innerhalb von 8 Wochen appliziert wurden, lediglich ein wechselnd starkes Hauterythem auftrat, welches fast immer in der 4. Woche begann. Dies ging allmählich in eine Hyperpigmentierung oder eine trockene, niemals eine nässende Dermatitis über. - Ebenso beobachtete E m e r y leichte Hautreaktionen in Form eines Erythems

und einer Hyperpigmentierung, welche bei Dosen von 6000R ihr Maximum 2 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung hatten. Bei Dosen von 8000R lag der Höhepunkt der Reaktion bereits innerhalb des Bestrahlungszeitraums, sodaß die Erscheinungen beim Abschluß der Behandlung schon in Rückbildung begriffen waren.

Etwas stärkere Hautveränderungen sahen F r e i d und Mitarbeiter bei 4500-5000R über dem Brustbein und dem kleinen Becken; ansonsten traten auch nur milde verlaufende Erytheme und Pigmentierungen auf. Ferner entsteht ab 2000R eine temporäre Epilation.

Z d a n s k y beobachtete als Residuum der Co^{60}-Bestrahlung mit 6000-7000R in etwa 2 Monaten nur eine Epilation und eine leichte Hyperpigmentierung
Interessant ist jedoch in diesem Zusammenhang die Feststellung durch H o r n y k i e w y t s c h , daß in ähnlichen Dosenbereichen nach Eliminierung des Aufbaueffekts stärkere Erytheme, ja sogar Epitheliolysen auftreten können. Die Erklärung hierfür liegt in der künstlichen Vorverlegung des Dosismaximums.
Allen diesen Arbeiten gemeinsam ist die Beobachtung, daß durch eine Co^{60}-Tiefentherapie die Subcutis zwar erheblich strahlenbelastet, die Haut selbst aber weitgehend geschont wird. Infolge der Tatsache, daß auffällige Hautreaktionen oftmals gänzlich fehlen, werden an den Strahlentherapeuten erhöhte Ansprüche in bezug auf Herdlokalisation und Herddosisbestimmung gestellt. In der Zeit, in der die Röntgentherapie noch vorherrschte, bildete die Hautveränderung schon ein ausreichendes Kriterium für die strahlenbedingten Prozesse in der Tiefe.

Experimentelle histologische Untersuchungen zur Analyse der nach Co^{60}-Tiefentherapie zugrunde liegenden geweblichen Vorgänge in der Haut und in der Unterhaut finden sich in der Literatur bisher nur sehr spärlich. Dagegen sind die entsprechenden Reaktionen nach konventioneller Röntgenbestrahlung sehr genau bekannt. Um diese mit den eigenen Versuchsergebnissen später vergleichen zu können, sollen sie im folgenden näher erläutert werden.

III. Histologische Erfahrungen über Hautveränderungen nach 200-kV-Röntgenbestrahlungen

1) Allgemeine strahlenbiologische Vorgänge

Die Haut kann man in ihrer Gesamtheit als ein mittelstrahlenempfindliches Organ bezeichnen. Die einzelnen Bestandteile besitzen jedoch eine sehr unterschiedliche Strahlensensibilität.

Alle biologischen Strahlenwirkungen entstehen grundsätzlich durch den Vorgang der Energieabsorption im Gewebe. Das Primärereignis ist also rein physikalischer Art, woran sich dann chemische und physikalisch-chemische Folgeprozesse anschließen. Zwischen dem Primäreffekt und dem histologisch ablesbaren Endzustand spielen sich komplizierte Vorgänge ab, die die Strahlenbiologie bis heute im wesentlichen noch nicht klären konnte.

Obwohl die energiereichen Strahlenarten auf physikalisch verschiedene Weise absorbiert werden, zeigen sie im Wirkungsmechanismus keine wesentlichen Unterschiede (B e c k e r und S c h u b e r t); denn die Strahlenwirkung hängt prinzipiell nur von der Gesamtzahl der erzeugten Ionisationen pro Volumeneinheit ab, die ihrerseits abhängig ist von der pro Volumeneinheit absorbierten Energiemenge und von der Energieverteilung entlang der einzelnen Ionisationsbahnen (F o r s s b e r g). Der Ruhezellschaden nimmt daher entsprechend der Ionisationsdichte in dieser Reihenfolge für α-Teilchen, schnelle Neutronen, 200kV-Röntgen, γ-Strahlen und schnelle Elektronen kontinuierlich ab. Bei den beiden letztgenannten Strahlentypen fehlt er bereits völlig. Diese und ähnliche Beobachtungen lassen erkennen, daß zwischen den biologischen Effekten der verschiedenen Strahlenarten keine qualitativen, sondern nur quantitative Unterschiede bestehen (G r a y).

Die Reaktionsbilder nach Strahlenbelastung unter gleichen Voraussetzungen müssen nicht unbedingt konstant sein, weil für die Strahlenempfindlichkeit eines Gewebes das chemische Milieu als Charakteristikum der einzelnen Gewebsarten sowie

die augenblickliche Stoffwechsellage, die Vaskularisationsdichte, die allgemeine Reaktionsfähigkeit, die Entwicklungsreife und das Regenerationsvermögen eine wesentliche Rolle spielen. In gewissen Grenzen läßt sich aber doch ein regelrechtes, wenn auch nicht gesetzmäßiges Verhalten feststellen. Neben den unterschiedlichen geweblichen Voraussetzungen hängt die Strahlenreaktion zusätzlich von der Bestrahlungstechnik ab. Der Zeitfaktor spielt dabei eine große Rolle. Durch fraktionierte Strahlenapplikation gibt man dem Gewebe Gelegenheit zur Regeneration und zum Abtransport intermediärer Stoffwechsel- und Ionisationsprodukte. Die rein zelluläre Strahlenläsion ist dagegen durch Variation des Zeitfaktors nur verhältnismäßig wenig zu beeinflussen. Dies kommt z.B. in der Tatsache zum Ausdruck, daß die menschliche Epilationsdosis bei 0,5R/min. nur knapp doppelt so hoch ist wie bei 500R/min. (Z o l l i n g e r). Weiterhin ist die Größe des Bestrahlungsfeldes für die strahlenbiologische Wirkung von Bedeutung.

Der primäre Angriffspunkt aller ionisierenden Strahlen am biologischen Objekt ist der Nucleinsäurestoffwechsel der Zelle. Aus diesem Grund sind die Gewebe mit der größten Neubildungsrate am stärksten gefährdet. An der Haut trifft dies vor allem für die Keimschicht der Epidermis, der Haarpapillen und der entsprechenden Anhangdrüsen sowie für die potentiellen Phagozyten in der Gefäßadventitia zu.

2. Die Röntgenstrahlenreaktion der Haut

Seit H o l z k n e c h t werden die akuten Röntgenschädigungen der Haut in 4 Schweregrade unterteilt:

1. Früherythem Es tritt wenige Tage nach der Bestrahlung auf und ist mit Haarausfall kombiniert. Nach ca. 2-3 Wochen klingt es ab und geht in völlige Heilung über.
2. Entzündliches Späterythem (Dermatitis erythematosa) Diese Hauterscheinung stellt sich nach ca. 5-7 Wochen ein, besteht meistens mehrere Wochen lang und ist ebenfalls von temporärer Epilation

begleitet. Nach Abschuppung regeneriert die Epidermis narbenlos.

3. Dermatitis bullosa Etwa 1 Woche nach der Bestrahlung bildet sich ein starkes Erythem mit Hautschwellung und raschem Übergang in Blasenbildung mit erheblicher Exsudation aus. Nach monatelangem Bestand geht es in teilweise pigmentierte Narben mit Teleangiektasien über.

4. Dermatitis gangränosa Schon nach wenigen Tagen entwickelt sich ein Erythem, das später in Ulzeration übergeht (6.-8. Woche). Die narbige Abheilung dauert meist Monate bis Jahre.

Die beiden letztgenannten Hautreaktionsformen sieht man heute nur noch nach Überdosierung.

Im mikroskopischen Bereich konnte H o b i t z unter den üblichen therapeutischen Bestrahlungsbedingungen schon nach 35R eine Abnahme der Mitoserate im Stratum germinativum der Epidermis feststellen. Bei 200R zeigen sich bereits die ersten Zelluntergänge im Ephitel. Erstmals nach 300R, ganz sicher aber nach 600R, tritt nach einigen Stunden ein Früherythem auf, das nach einem freien Intervall von ca. 2-3 Wochen in verstärktem Maße wiederkehrt. In der Folgezeit kann man Zelluntergänge an Talgdrüsen-, Haarbalg- und Schweißdrüsenzellen beobachten. Nach 6-8 Tagen zeigen sich Kernverklumpungen, atypische Mitosen sowie ein Mitosestop für ca. 3 Wochen. Ab 400-500R tritt eine reversible Epilation auf. Hinzu kommt eine wochenlang bestehende Hyperpigmentierung. Im Dosisbereich von 800-1000R beobachtete M i e s c h e r 3 Erythemwellen mit Kerndegenerationen und typischen Entzündungssymptomen in den subpapillären Schichten. Ab 1200R treten Gefäßdegenerationen in zunehmendem Maße auf. Oberhalb von 2000R bilden sich Ulzera mit praktisch fehlender Heilungstendenz aus.

Im einzelnen spielen sich dabei an den verschiedenen Hautabschnitten folgende Prozesse ab: (Eine übersichtliche Zusammenfassung bringt z.B. Z o l l i n g e r)

Schon 30 Minuten nach einer massiven Bestrahlung hört in der epidermalen Basalschicht die proliferative Tätigkeit

völlig auf (L a c a s s a g n e und G r i c o u r o f f). Bereits bestehende Mitosen degenerieren, neue werden nicht gebildet. Im Anschluß hieran setzt gelegentlich eine Verbreiterung der Epidermis ein, weil die epidermalen Zellen, vor allem die Stachelzellen, anschwellen (M i e s c h e r , D e v i k). Gleichzeitig besteht eine erhebliche Kernveränderung, die in dieser Phase fast ausschließlich in der Basalschicht zu beobachten ist. Einerseits ist ein Teil der Zellkerne im Sinne der Pyknose geschrumpft, andererseits sind die übrigen Kerne oft erheblich angeschwollen und besitzen stark vergrößerte Nucleolen und ein vergröbertes Chromatinnetz. Nach 2-3 Tagen sind alle epidermalen Zellschichten in gleicher Weise wie das Stratum germinativum verändert. Das Protoplasma kann Vakuolen enthalten. Das Epithel gewinnt schließlich nach 4-5 Tagen seine normale Dicke zurück, und bald macht sich die fehlende Regeneration in einer progressiven Atrophie der gesamten Epidermis bemerkbar. Die Kerne färben sich nur schlecht an, lösen sich völlig auf oder zeigen hochgradige Pyknose. Die Zellschwellung geht vollständig zurück. Gelegentlich tritt eine Hyperkeratose auf. Vereinzelt sieht man auch mehrkernige Zellen in der Basalschicht. Die Mehrkernigkeit ist nach M i e s c h e r eine Folge von Amitosen nach wiedererwachter Teilungstätigkeit. Es folgt eine erneute Zellschwellung mit ausgesprochen starker Zellvakuolosierung und Einlagerung eines interzellulären Ödems.

An diese hydropische Nekrobiose der Epidermis kann sich in Abhängigkeit von der Dosis zwischen der 4. und 6. Woche eine vollständige Ablösung der Oberhaut anschließen. Nach einer Massivbestrahlung kann die Ulzeration auch schon nach 2 Wochen eintreten. - Anschließend beginnt die Regeneration, die ihren Ausgang von liegengebliebenen, wenig geschädigten Basalzellen (M i e s c h e r) oder von den Seitenrändern des Bestrahlungsgebietes nimmt (L a c a s s a g n e und G r i c o u r o f f). In der Regel bleibt aber eine deutliche Atrophie der Epidermis zurück. In Spätstadien sieht man dann in den Fällen einer chronischen Röntgen-Dermatitis die oberen Epidermisschichten verbreitert. Insbesondere die

Stachelzellen sind vergrößert. Das Stratum basale ist meist hyperpigmentiert (U n n a). Dabei wechseln oft hyperkeratotische Stellen mit solchen ohne jede Verhornung ab. Teilweise sind auch Hornkugeleinschlüsse im Epithel zu sehen. Auf das latente Weiterbestehen der Zellzerstörung weisen die Polymorphie der Zellkerne, herdförmige Hyperplasien und präcancerös anmutende Epidermisverdickungen hin.

An den Haarfollikeln spielen sich grundsätzlich die gleichen Vorgänge ab. Die Epilation gilt neben Erythembildung, Hyperpigmentierung usw. als weiteres Charakteristikum der Wirkung ionisierender Strahlen an der Haut. Die basalen Zellen des Haarbalges sind ebenso wie die epidermalen Basalzellen hoch strahlenempfindlich; denn sie sind wie diese ausgesprochene Mauserzellen.

Schon eine einmalige Herddosis von etwa 300R vermag die Zellvermehrung in den Haarfollikeln zu unterdrücken. Es schließen sich die gleichen degenerativen Veränderungen wie in der Epidermis an. S c h o l t z konnte die ersten Reaktionszeichen schon nach wenigen Stunden feststellen. Eine vollständige Epilation bildet sich bis zum Ende der 3. Woche aus. Nach schwachen Dosen (400-500R) setzt nach 2-3 Monaten die Regeneration ein, deren Ausgangspunkt M i e s c h e r wieder in überlebenden Zellen des Haarbalges oder der Papille sieht. In Dosisbereichen über 700R bleibt die Epilation ein Dauerzustand. Im Falle einer temporären Epilation betrifft die Schädigung vorwiegend nur die epithelialen Elemente, die den Haarschaft an der Follikelbasis verankern (M o n t a g n a und C h a s e), während eine komplette Inaktivierung der Zellen der Haarpapille oft irreversibel ist (G e a r y). Dann findet sich anstelle des Haarfollikels nach der Bestrahlung ein bloßer Epithelstrang, an dem man nicht mehr zwischen äußerer und innerer Wurzelscheide unterscheiden kann. Die Basalmembran erscheint in einem solchen Stadium auffällig stark verbreitert, während die Kapillaren der Haarpapille langsam schwinden. Oft kann man direkt einen Spalt zwischen den Zelllagen der Matrix und der Haarpapille sehen, wodurch das Haar seinen basalen Halt verliert. Das übriggebliebene Epithel

zeigt in vielfacher Hinsicht Atypien. Die rudimentären Haarbälge bleiben lange von entzündlichen Infiltraten umgeben.

Die Schweißdrüsen sind ebenso strahlensensibel wie die Haarfollikel selber (F l a s k a m p), während die Ausführungsgänge wesentlich resistenter sind. Die auffälligste Veränderung in den ersten Tagen nach der Bestrahlung ist hier eine deutliche Zellschwellung. Später ist die Basalmembran hyalin verdickt. Schließlich verschwindet die Drüse völlig im umgebenden narbig verbreiterten Bindegewebe. Die Regenerationsneigung ist gering.

An den Talgdrüsen zeigen sich in der Frühphase weitgehend analoge Veränderungen zu den Schweißdrüsen. Da die Talgdrüsenregeneration hinter der der Haarfollikel zurückbleibt, resultiert eine Trockenheit der neugebildeten Haare. B o r a k konnte eine völlige Zerstörung in 2-4 Wochen durch 1200R beobachten; für Schweißdrüsen sind hierzu vergleichsweise 2500R nötig.

Für das Bindegewebe der Haut gilt, daß jugendliches Gewebe mit zahlreichen Fibroblasten wesentlich strahlensensibler ist als reifes, faserbildendes (L u s h b a u g h und S t o r e r). Sicher spielt hierfür auch die Gefäßläsion eine Rolle, da ja bekanntlich proliferative Zellen wesentlich empfindlicher auf Anoxie reagieren als reife.

Die erste morphologisch faßbare Veränderung nach einer Röntgenbestrahlung besteht in einer Schwellung der Fibrozyten und ihrer Zellkerne, die in der Cutis bei 5000R schon nach 3 Stunden festzustellen ist (S n i d e r). Die Zellstruktur ist aufgelockert, z.T. sogar wabenartig. Besonders eindrucksvoll sieht man dieses an den Fibroblasten. Das Nucleinsäuregerüst der Zellkerne wird auseinandergedrängt und leidet in seiner Färbbarkeit. Später folgt eine Verquellung der kollagenen Fasern, welche zusätzlich noch durch ein interstitielles Ödem auseinandergedrängt werden. In leichteren Fällen beschränkt sich das Ödem auf das Stratum papillare, bei stärkerer Schädigung findet es sich auch im Stratum reticulare.

Teilweise kommt es im Anschluß an die Schwellung der Fibrozytenkerne zu einer Pyknose. Gelegentlich treten auch vielkernige Bindegewebszellen mit unregelmäßigen Kernumrissen auf. Das Protoplasma dieser Zellen ist stark basophil. Vereinzelt kommt eine Bindegewebsneubildung vor.

Eine perivasculäre Zellinfiltration findet man schon bei geringer Strahlendosis, anfangs jedoch nur im Papillarkörper. Diese Infiltrate bestehen hauptsächlich aus adventitiellen Bindegewebszellen mit geschwollenen Kernen und vereinzelten Pyknosen, aus Lymphozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Teilweise wandern die Entzündungszellen in die Epidermis ein und können dort zur Pustelbildung führen.

Wenn die Epidermisdefekte längst wieder ausgeglichen und die übrigen Veränderungen zurückgebildet sind, bleiben im Corium immer noch geschwollene Bindegewebszellen und einzelne Infiltrationsherde bestehen.

Die funktionellen und morphologischen Gefäßläsionen durch den Strahleninsult werden von vielen Autoren als Ursache für einen Großteil der Strahlenschäden angesprochen. Im allgemeinen werden besonders die Wandveränderungen der Arteriolen beachtet, doch besteht Veranlassung zu der Annahme, daß die Kapillaren eine nicht minder wichtige Rolle spielen (Z o l l i n g e r).

Als erstes immer zu beachtendes Symptom tritt schon nach Dosen unter 100R eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität ein. Morphologisch zeigt sich zunächst nach einigen Tagen eine allgemeine Kapillarerweiterung und eine entsprechende Hyperämie (Z o l l i n g e r). Die 3 Symptome Vasodilatation, Permeabilitätserhöhung mit Ödembildung und vermehrte Durchblutung sind die vasculären Komponenten des entzündlichen Geschehens. - In der Folgezeit schwellen die Endothelzellen sowie deren Zellkerne an (L e v y und R u g h). Teilweise ragen die Kerne sogar knopfartig ins Lumen vor. Gelegentlich ist das Lumen der Gefäße durch sehr starke Endothelproliferation total verschlossen (R e g a u d und L a c a s s a g n e). Daß tatsächlich zahlreiche Gefäße im bestrahlten Gewebe veröden bzw. zugrunde gehen, wird durch Injektionspräparate bewiesen (D a h l).

Die Kernveränderungen zeigen sich nach 2500R schon innerhalb weniger Stunden und bleiben oft monatelang bestehen. Ferner sind häufig perinucleäre Plasmavacuolen zu sehen. Das Endothel kann sich später teilweise oder vollständig ablösen, so daß der Blutstrom an die nackte Basalmembran grenzt.

Die Basalmembran ist schon wenige Tage nach einer Massivbestrahlung erheblich verdickt, so daß die dilatatorische Leistung der Kapillaren auf chemische Reize (Arterenol) vom 8. Tage an ständig abnimmt (H e i t z und S c h r a d e r). Im weiteren Verlauf kann das Gefäß entweder obliterieren, wobei dann die Basalmembran völlig verschwindet, oder aber es kommt zu einer weitgehenden Erholung der Gefäßwand. In diesen Fällen bleibt jedoch eine monatelange Verdickung der Basalmembran und eine unscharfe Abgrenzung nach außen bestehen.

Die beschriebenen Frühveränderungen der Gefäße sind auf eine direkte Strahleneinwirkung zurückzuführen; denn nur so lassen sich die weitgehend pathognomonischen Kern- und Protoplasmaveränderungen in einem derartig quantitativen Ausmaß erklären (L u b a r s c h u. Mitarbeiter). Die Spätveränderungen scheinen dagegen durch andere Faktoren, wie z.B. die Entzündung mitgebildet zu werden.

An den mittelgroßen Gefäßen entwickelt sich im allgemeinen eine Intimafibrose und ein Ersatz der spezifischen Mediaelemente durch hyalines Bindegewebe.

Diese proliferative Strahlenvasculopathie ist ausgesprochen progressiv; denn noch 4 Jahre nach der Bestrahlung konnte W o l b a c h eine fortschreitende Veränderung beobachten.

Eine weitere hochcharakteristische Spätreaktion der Röntgenhaut sind die Teleangiektasien infolge der narbigen Schrumpfung des umgebenden Stromas. Diese entwickeln sich meist etwa 1 - 1 1/2 Jahre nach der Bestrahlung und können bis zu 7 Jahre lang an Ausdehnung und Zahl zunehmen (M i e s c h e r).

Die typische Röntgennarbe entsteht durch Schwund eines großen Teils der Fibrozyten sowie durch Hyalinisierung und Schrumpfung der Fasern.

3. Bestrahlungsfolgen an der Haut von Meerschweinchen

a) Die normale Meerschweinchenhaut

Die histologischen Hautveränderungen nach Röntgenstrahlenexposition sind großenteils mittels des Tierexperimentes erfahren und beschrieben worden. Im folgenden seien daher die Untersuchungsergebnisse an Meerschweinchen aufgeführt, die nach Röntgendosen zu beobachten waren, wie sie den eigenen Experimenten mit Co^{60}-Bestrahlungen in etwa entsprechen. Diese sollen dann später mit den eigenen Resultaten verglichen werden.

Zwischen den Hautreaktionen der Nagetiere und des Menschen besteht nach entsprechender Strahlenbelastung kein wesentlicher Unterschied. Es ist allerdings zu betonen, daß besonders bezüglich der eingestrahlten Dosis keine direkten Rückschlüsse auf den Menschen möglich sind. - Meerschweinchen stellten für derartige histologische Untersuchungen geeignete Versuchsobjekte dar; denn ihre Haut unterscheidet sich in der histologischen Struktur und in der Funktion grundsätzlich nicht vom Hautorgan der übrigen Säugetiere einschließlich des Menschen. Lediglich die Hautdrüsen nehmen in bezug auf Zahl, Lage und Funktion eine gewisse Sonderstellung ein. Die einzige wesentliche Abweichung liegt darin, daß die Schweißdrüsen beim Meerschweinchen rudimentär sind. Sie kommen nur an wenigen Körperstellen, vor allem am Fußballen vor. - Spontanerkrankungen der Haut sind bei allen Nagetieren äußerst selten (C o h ø r s , J a f f é , M e e s s e n).

Die Meerschweinchenhaut (vgl. Abb.1) ist insgesamt ziemlich derb und sehr dicht mit kräftigen Grannen - und zarten Wollhaaren bedeckt. Das Oberflächenepithel ist verhältnismäßig flach und besteht aus 2-3 Zellschichten. Die Keratohyalinschicht und die darübergelegenen Hornlamellen sind stark entwickelt. Die Basalzellen der Epidermis enthalten bei farbigen Tieren Pigmentkörnchen. In Höhe des Haarfollikelhalses verliert die Epidermis ihre Keratohyalin- und Hornschicht. Die Haarfollikel selber reichen bis in die tiefe Pars reticularis des cutanen Bindegewebes. Im oberen Drittel

geht aus der äußeren Wurzelscheide eine Reihe von Talgdrüsenacini hervor, deren Hauptdrüsenmasse an der Seite liegt, an welcher das Haar mit der Hautunterfläche einen stumpfen Winkel bildet. Zu einem Haar gehören 1-4 Drüsen. - Die Haare haben einen durchgehenden Markzylinder mit säulenförmig angeordneten Zellen. Am Haargrund ist das Mark stärker verbreitert, was als typisches Kennzeichen für alle Nagetiere gilt.

Ebenso wie der Mensch besitzt das Meerschweinchen ein sog. Mosaikhaarmuster, d.h. es kommen nebeneinander gänzlich verschiedene Entwicklungsphasen der Haarfollikel vor. Das Hautbindegewebe ist reichlich entwickelt. Die Grenze zwischen Papillarkörper und Stratum reticulare ist unscharf.

b) Histologische Ergebnisse nach Röntgenbestrahlung der Meerschweinchenhaut

M e l l e t t und Mitarbeiter beschreiben bei Meerschweinchen nach lokaler einzeitiger Bestrahlung beider Flanken mit 5000R bzw. 6000R eine zweiphasige Ulzeration.

Sie beobachteten bei allen Tieren im Laufe der 3. Woche eine totale Epilation. Im Zeitraum zwischen dem 20. und 40. Tag zeigten sich feuchte oberflächliche Ulzerationen. Bis zum 55. Tag bildete sich dann eine tiefe Ulzeration aus, die neben der Epidermis auch das Hautbindegewebe erfaßte und mit Gefäßdegenerationen verbunden war. In einigen Fällen bestand zwischen beiden Phasen eine Epidermishyperplasie. Ansonsten folgte die tiefe Ulzeration direkt auf die oberflächliche.

Mikroskopisch zeigte sich nach 4 Tagen eine leichte Epithelverdickung mit Kernvergrößerungen und teilweisen Chromatinverklumpungen. Bis zum 12. Tag entwickelten sich zunehmend degenerative Veränderungen wie Karyorhexis und Karyolysis. Die Nucleoli waren deutlich vergrößert. Die Zellenanordnung wurde unregelmäßiger. Gleichzeitig bestand eine Hyperkeratose. Vom 12. Tag an waren vielkernige Zellmassen und z.T. auch Amitosen zu beobachten. In der Folge-

zeit löste sich die nekrotische Epidermis von der Unterlage ab. Am Ulcusrand bestand eine Epidermisverdickung auf 8-10 Zellschichten. Besonders die Basalzellen waren hyperplastisch und besaßen zahlreiche Mitosen. Unter diesem Epithelabschnitt war eine squamöse Metaplasie der Haarfollikel zu sehen, die zur Bildung von keratingefüllten Zysten führte. Diese imponierten schon makroskopisch als "Ringwälle". - Der Follikelhals reagierte genau wie das angrenzende Oberflächenepithel. Bis zum 8. Tag fiel die Aktivität der Zellen der germinalen Matrix völlig aus. Diese Strukturen verschwanden in der Folgezeit. Die Wurzelscheiden unterlagen einer fortschreitenden Atrophie.

Im Bindegewebe trat zunächst eine Vergrößerung der Fibroblasten auf, und zwar im cutanen ebenso wie im subcutanen Abschnitt. Am Ulcusgrund bestand eine polymorphe Zellinfiltration. Die Gefäße und die Muskulatur waren in der ersten Ulzerationsphase noch unverändert.

Zur Zeit der tiefen Ulzeration waren die Haut, das Subcutangewebe und einige Muskelfasern nekrotisch. Auch an vielen Arteriolen war eine fibrinoide Wandnekrose zu beobachten. Die Endothelzellen waren stark geschwollen, ebenso das intimale Bindegewebe. - Um die Nekrosezone herum bestand eine entzündliche Reaktion mit Ödembildung. Im weiteren Verlauf nahm die Zellinfiltration noch weiter zu. Die Ödemflüssigkeit wurde hämorrhagisch. Die Fibroblasten nahmen oftmals ganz bizarre Gestalt an. - Etwa vom 60. Tage an wurde die nekrotische Masse, die inzwischen von neugebildetem Epithel unterminiert worden war, abgehoben. Die Zellen der neuen Epidermis waren groß und besaßen blasse Kerne. In der Tiefe bildete sich ein Granulationsgewebe mit vielen kleinen dünnwandigen Kapillaren, mit zahlreichen bizarren Fibroblasten sowie mit deutlich vermehrter Faserbildung.

Die Autoren führen die erste Ulzerationsphase auf die direkte Strahlenwirkung zurück, während sie die zweite auf vasculärer Basis zu erklären versuchen; denn die hyperplastische Epidermis, die zwischen den beiden Phasen auftritt, wird nur unzureichend ernährt, einerseits wegen der

bloßen Verdickung, andererseits wegen der Gefäßdegeneration.

F r é d é r i c beobachtete bereits nach einer Röntgenbestrahlung mit 3000R vom 22. Tag an die gleiche oberflächliche Ulzeration, in der Folgezeit jedoch lediglich eine starke Epidermisverdickung. - Der Autor untersuchte speziell die Veränderungen in der Epidermis nach Bestrahlung der hinteren Extremitäten von Meerschweinchen. Er stellte dabei eine progressive Destruktion mit fortschreitender Verdünnung des Oberflächenepithels fest. Diese führte schließlich zur totalen Bloßlegung der Lederhaut, und zwar innerhalb der zweiten Woche nach der Bestrahlung. Daran schloß sich in der Folgezeit eine rapide Regeneration an, die die Epidermis deutlich dicker als die normale werden ließ. Histologisch war die Ursache der Degeneration in einem Ausbleiben der Mitosen in der Basalschicht in Kombination mit einer sukzessiven Verhornung aller Zellen zu erkennen, bis schließlich die Lederhaut nur noch von Hornschichten bedeckt war. Teilweise blieben kleine Inseln aus Hornlamellen mit Resten der Granulosaschicht bestehen. - 14 Tage nach der Bestrahlung war die Läsionsstelle wieder von einer deutlich verdickten, unregelmäßig gestalteten Epidermis überwachsen. Teilweise gingen papillenartige Fortsätze in die Tiefe. Besonders stark war die Keratohyalinschicht entwickelt. 3 Wochen nach der Bestrahlung bot sich die Epidermis mit deutlich anormalen Merkmalen dar. Die Basalschicht erhielt Zylinderzellen und bestand teilweise aus 2-3 Zellagen. Die oberen Stachelzellschichten lagerten bereits Keratohyalin ein (Parakeratose). Die Granulosaschicht war auf 5-6 Zellagen verbreitert. An vielen Stellen war die Epidermis von Hornkügelchen durchsetzt. Diese sehr intensive anomale Regeneration zeigte sich in gleichem Maße auch noch nach 2 1/2 Monaten.

In Versuchen mit 1500 bzw. 2000R konnte F r é d é r i c keine totale Epidermisdestruktion erzielen. Zelluläre Strahlenreaktionen waren jedoch in der oben beschriebenen typischen Form erkennbar. Die Regeneration begann in diesen Fällen früher, führte zu einer relativ geringen Epider-

mishyperplasie und zeigte keine anomale Struktur.

P ö s c h l konnte nach einzeitiger Bestrahlung von Meerschweinchen mit 2000 bzw. 2500R nur in etwa 50% der Fälle Ulzerationen feststellen. Eine totale Epilation mit Abschuppung trat durchschnittlich am 32. Tag auf.

H e i t e und M a c h e r konnten nach analogen Versuchen mit 2000R nach 23 Tagen eine leichte, nach 48 Tagen dagegen eine stärkere Verminderung der Gefäßzahl um ca. 36% mittels Tuscheinjektion nachweisen. Dabei war keine Bevorzugung eines bestimmten Gefäßkalibers festzustellen.

Aus diesen genannten und anderen Arbeiten geht hervor, daß man bei Meerschweinchen nach einer Röntgenbestrahlung mit 2500-3000R mit dem Auftreten eines Ulcus rechnen muß, das in höheren Dosisbereichen (5000R) zweiphasig verläuft. Während die Hautveränderungen nach Röntgenbestrahlung im Tierexperiment sehr gründlich und häufig untersucht worden sind, gibt es kaum entsprechende tierexperimentelle Arbeiten über die Co^{60}-Gammastrahlenwirkung mit dieser speziellen Fragestellung.
F u n s h t e i n befaßte sich zwar mit Co^{60}-Bestrahlung von weißen Mäusen; aber er wählte für seine Experimente eine Ganzkörperbestrahlung. Infolgedessen gingen die mit höheren Dosen bestrahlten Tiere (2500 bzw. 1900R) nach 3-12 Tagen zugrunde. Makroskopisch sah er keine Alterationen. Histologisch stand im Bereich der Haut eine vakuoläre Degeneration der epidermalen Basalzellen mit Deformierung und Pyknose der Kerne im Vordergrund. Das kollagene und elastische Bindegewebe blieb im wesentlichen unbeeinflußt. Die Talgdrüsen waren unauffällig verkleinert bei gleichzeitiger Zellhyperchromatose. Alle Veränderungen waren in Dosisbereichen bis zu 1900R bis zum 12. Tag reversibel.

Die vorliegende Arbeit wurde zu dem Zweck unternommen, um die in der Literatur fehlenden histologischen cutanen Reaktionsabläufe nach einer massiven Co^{60}-Gammabestrahlung zu studieren und mit entsprechenden Ergebnissen nach Röntgenbestrahlung in Korrelation zu setzen. Zu einem derartigen Vergleich der Hautwirkungen dieser unterschiedlichen Strahlenqualitäten müssen an dieser Stelle einige Worte über das biologische Dosisäquivalent angeführt werden.

Um verschiedene Arten von Strahlen bezüglich ihrer biologischen Wirksamkeit vergleichen zu können, muß im Bestrahlungsobjekt eine annähernd gleiche räumliche und zeitliche Dosisverteilung herrschen, was in erster Linie in relativ dünnen Strukturen zu erreichen ist.

L i n d e n stellte z.B. anhand von wechselweisen Bestrahlungen von Rattenschwänzen in bezug auf die sichtbaren Hautreaktionen fest, daß Dosen von 11000R Co^{60} und 8000R Röntgen bzw. 12000R Co^{60} und 9000R Röntgen einander in etwa äquivalent sind. Zuvor hatte der Autor den Aufbaueffekt der Co^{60}-Gammastrahlung durch eine 5 mm dicke gewebsädaquate Platte eliminiert. Somit kommt der energiereichen Gammastrahlung des Co^{60} selbst nach Ausschaltung des hautschonenden Aufbaueffektes eine geringere Wirkung auf die Haut zu.

In einer anderen Untersuchung konnte L i n d e n am Walker-Karzinom der Ratte eine Dosisäquivalenz von 3500R Co^{60} und 2500R Röntgen in bezug auf ihre relative biologische Wirksamkeit feststellen.

Andere Autoren kommen bei ähnlichen Vergleichsuntersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen. So konnte z.B. O s c h i n s k a y a bei Versuchen zur Ermittlung der Überlebensrate von Mäusen nach einer Ganzkörperbestrahlung eine äquivalente biologische Wirkung von 1500R Co^{60} und 1000R Röntgen beobachten.

B e r g und L i n d g r e n kamen bei Experimenten, die sich mit der Spätnekrose am Kaninchenhirn befaßten, zu dem Resultat, daß sich 3000R Co^{60} und 2100-2500R Röntgen wirkungsmäßig entsprechen.

Insgesamt kommen alle Arbeiten, die die relative biologische Wirksamkeit dieser beiden Strahlenarten in Relation zueinander setzen, zu dem Ergebnis, daß in etwa gleiche gewebliche Reaktionen erzielt werden können, wenn die Co^{60}-Dosis diejenige der Röntgenstrahlung um den Faktor 1,3 - 1,6 übertrifft.

IV. Eigene Untersuchungen

1) Versuchsanordnung

Zum Studium der Hautveränderungen nach Co^{60}-Gammabestrahlung verwendeten wir ausgewachsene Meerschweinchen, die alle dem gleichen Stamm entnommen waren. Die Tiere hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von etwa 500 Gramm. Insgesamt wurden 234 Meerschweinchen bestrahlt, und zwar lokalisiert an beiden Oberschenkeln, jeweils auf der Innenseite.

Als Strahlenquelle diente das Siemens-Gammatron 1 des Strahleninstituts des Städt.Krankenhauses Moabit, bestückt mit einer 3000 Ci.-Quelle, deren Kapazität zur Zeit der Versuche auf etwa 2000 Ci. abgefallen war. Die Dosisleistung betrug zu einem mittleren Zeitpunkt der Versuchsreihe 164R/min. Die Dosis wurde mit einer Kondensatorkammer exakt bestimmt. Hierzu wurde die gleiche Versuchsanordnung wie im Experiment benutzt, so daß Streustrahleneinflüsse, Dosisverminderung durch Ausblendung und Rückstreuung von der Unterfläche her mit erfaßt wurden.

Das runde Bestrahlungsfeld besaß einen Durchmesser von etwa 2 cm. Zu diesem Zweck wurden die Blenden des Gammatron auf 2x2 Skt. geöffnet, was bei dem gewählten Fokus-Haut-Abstand von 45 cm einer Feldgröße von 1,8 x 1,8 cm entspricht. Eine exakte Ausblendung und ein konstanter Fokus-Haut-Abstand wurden durch einen runden Bleitubus mit einem lichten Durchmesser von 1,8 cm gewährleistet. Der Gesamtdurchmesser dieses Tubus betrug 5,6 cm, die Bleiwandung hatte eine Stärke von 1,7 cm. Der Tubus war insgesamt 12 cm lang.

Während der Bestrahlungszeit lagen die Tiere mit dem Rücken auf einem Holzbrett, an das die Extremitäten mit Schnüren fixiert wurden. Zusätzlich wurde der jeweils zu bestrahlende Oberschenkel noch durch einen vor die Tubusaustrittsöffnung gesteckten Plexiglasring mit zwei seitlichen Einkerbungen leicht gegen die Unterlage gedrückt, so daß ein eventuelles Verrutschen der Extremitäten während der Bestrahlung ausgeschlossen wurde. - Mit Hilfe einer Fern-

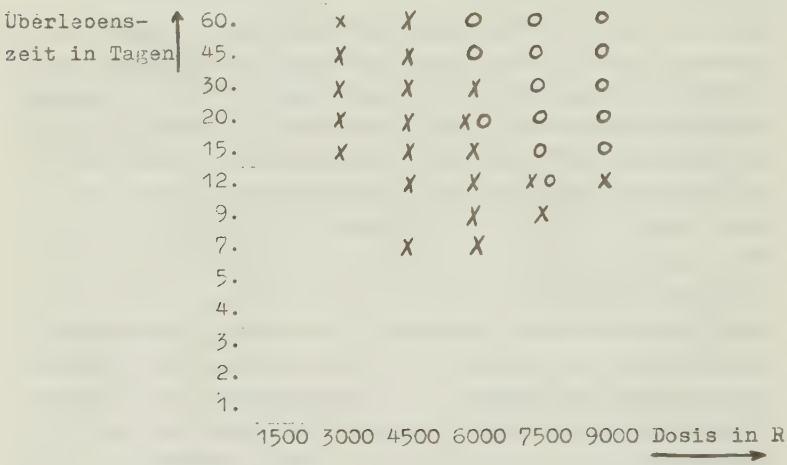
sehanlage konnten die Tiere ständig überwacht werden.

Wir bestrahlten einzeitig in 6 Dosierungsgruppen, und zwar mit 1500, 3000, 4500, 6000, 7500 und 9000R. Die Bestrahlungszeit betrug je nach der Dosis ca. 8-55 Minuten.

Etwa eine Viertelstunde nach der Bestrahlung zeigten die Meerschweinchen nur noch eine geringe Einschränkung der Beweglichkeit ihrer Extremitäten, bedingt durch die längere starre Zwangshaltung. Ansonsten ließen sie kein abweichendes Verhalten im Vergleich zu unbestrahlten Tieren erkennen. Auch in der Folgezeit zeigten sie keine stärkeren Strahlenreaktionen wie z.B. Durchfälle. Bei einzelnen Tieren trat jedoch in der Folgezeit ein geringgradiger Gewichtsverlust auf.

Nach einer bestimmten Zeit wurden die Tiere gruppenweise mittels Chloroform getötet, um anschließend den bestimmten Hautbezirk zu exzidieren. Die Tötungstermine lagen bei 1,2, 3,4,5,7,9,12,15,20, 30, 45 und 60 Tagen nach der Bestrahlung, so daß der Gesamtverlauf der Strahlenreaktion übersichtlich verfolgt werden konnte. - Die Hautpräparate wurden in Formalin fixiert und nach den üblichen histologischen Verfahren behandelt. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin.

Schematisch läßt sich ein Diagramm mit den Versuchsdaten folgendermaßen aufstellen:



o = vollständige Epilation
x = unvollständige Epilation

In dieses Schema sind gleich die auffälligsten makroskopischen Befunde, nämlich die vollständige und die unvollständige Epilation mit eingetragen.

Für jede entstehende strahlenbiologische Situation, d.h. für die gleiche Dosis und die gleiche Überlebenszeit, verwendeten wir 3 Tiere. Da wir außerdem beide hinteren Extremitäten bestrahlten, entspricht somit jedem Kästchen des Diagramms eine Serie von 6 Präparaten, gewonnen von 3 Tieren. Hierdurch sollte das Ausmaß der biologischen Streubreite erkannt und die individuelle Abweichung weitgehend eliminiert werden.

Die angegebenen Dosiswerte entsprechen den maximal im Gewebe erreichbaren Dosen, die für eine Gewebstiefe von 4-5 mm gelten. Die Ursache für diese Verhältnisse liegt in dem oben beschriebenen Aufbaueffekt der Co^{60}-Gammastrahlung begründet. Die Oberflächendosis beträgt etwa 40%, die Dosis

in 1 mm Tiefe etwa 80% und diejenige in 2 mm Tiefe ca. 95% der Maximaldosis.

2) Ergebnisse der eigenen Versuche

a) Hautveränderungen nach 1500R

Makroskopisch ist während des gesamten Beobachtungszeitraums von 2 Monaten keinerlei Veränderung an dem Bestrahlungsfeld eingetreten.

Im histologischen Präparat zeigt die Epidermis jedoch schon nach 24 Stunden eine mittelgradige Verbreiterung mit einer lamellären Hyperkeratose und feinkörniger, etwas verdickter Keratohyalinschicht. Das Epithel ist auf 3-5 Zellagen angewachsen. Die Zellkerne sind großenteils blaß geschwollen und besitzen deutlich dargestellte Nucleolen. Verhältnismäßig häufig kommen hydropisch geschwollene Epithelzellen mit z.T. pyknotischen Kernen vor. Diese Pyknosen betreffen vor allem die Zellkerne der Stachelzellschicht. - In der Basalschicht sieht man nur vereinzelte Mitosen. In den beiden folgenden Tagen findet man diese nur noch sehr selten. Es besteht weiterhin eine leichte lamelläre Hyperkeratose. Die Keratohyalinschicht enthält jetzt aber größtenteils plumpe, verdickte Körner. Die Gesamtdicke geht ebenso wie Schichtenzahl wieder langsam zurück.

Vom 3. Tage an besteht das Epithel in der gesamten weiteren Entwicklung aus durchschnittlich 3 Zellagen, was der Norm entspricht. Die geschwollenen Zellkerne überwiegen nun weitaus die im Sinne der Pyknose geschrumpften. Zellhydrops mit Kernpyknose ist nur arealweise, insgesamt aber relativ selten festzustellen.

Am 4. Tag erreicht die Epidermis ihre minimale Dicke, um sich in den folgenden Tagen wieder leicht zu verbreitern. Die Zellschwellung bildet sich ebenso wie die Kernvergrößerung allmählich zurück. Dafür tritt jetzt ein allgemeiner leichter Zellhydrops mit etwas zahlreicher zu beobachtenden Pyknosen auf. Die Keratohyalinschicht ist sehr stark entwickelt, die Hornschicht jedoch nur schwach hyperkeratotisch.

Sie ist stark aufgelockert und löst sich stellenweise unter Einbeziehung der obersten Schicht des Stratum granulosum ab.

Am 7. Tage erreicht die Epidermis wieder ihre normale Dicke. Die Zellkerne sind erneut etwas stärker geschwollen und besitzen vermehrte und vergrößerte Nucleolen. Die Hornschicht ist verhältnismäßig schwach entwickelt im Vergleich zur deutlich ausgeprägten Keratohyalinschicht. Vom 9. Tage an tritt eine leichte Parakeratose auf. Die hydropischen Zellen mit Kernpyknosen sind von nun an zahlenmäßig weniger stark vertreten.

Im weiteren Verlauf normalisiert sich die Epidermis weitgehend. Die Kernschwellung bildet sich allmählich zurück. Stellenweise kommt noch ein schwacher Zellhydrops vor. Pyknotische Kerne werden immer seltener. Die Keratohyalinschicht bleibt ebenso wie die Hornschicht leicht verstärkt. Die Parakeratose tritt bis zum 30. Tag noch stellenweise in Erscheinung. Später verschwindet sie vollständig.

Die Haarfollikel sind nach 24 Stunden noch im wesentlichen unverändert; nur die epithelialen Elemente der Haarzwiebel sind leicht hydropisch geschwollen. Nach 2 Tagen jedoch sind die Zellen der äußeren Wurzelscheide bereits entsprechend den epidermalen mittelgradig vergrößert bei gleichzeitiger Kernschwellung. In den basalen Abschnitten kommen teilweise stärkere hydropische Aufquellungen vor. Die zugehörigen Zellkerne sind manchmal pyknotisch geschrumpft. Die innere Wurzelscheide geht bereits in tieferen Partien des Haarfollikels in eine Homogenisierung über, so daß man ihre drei Bestandteile (Cuticula, Huxleysche - und Henlesche Schicht) nicht mehr unterscheiden kann.

Bis zum 4. Tag nimmt die Zell- und Kernschwellung der äußeren Wurzelscheide an Umfang zu, um sich vom 5. Tage an wieder zurückzubilden. In Höhe der Haarzwiebel besteht bis etwa zum 30. Tag ein ziemlich starker Zellhydrops. Kernpyknosen sind hier bis etwa zum 12. Tag in größerer Menge zu sehen. Später werden diese durch leicht vergrößerte,

aktive Kerne ersetzt. Am 7. Tag kommen an einzelnen Haarbulbi verwaschene Zellgrenzen vor. Das Zytoplasma ist in diesen Fällen wasserklar und läßt keinerlei zelluläre Abgrenzungen mehr erkennen.

Vom 12. Tage an treten wieder leicht geschwollene Zellkerne in der äußeren Wurzelscheide in den Vordergrund. Vor allem in der Haarzwiebel ist eine deutliche Aktivität in Form vergrößerter, heller Kerne mit deutlichen, vermehrten Nucleolen und zahlreichen Mitosen festzustellen. Die Basalmembran erscheint etwa von diesem Zeitpunkt an leicht verdickt.

In der Folgezeit bis zum 60. Tag bietet sich ein in etwa konstantes Bild in Gestalt einer mäßigen Aktivitätssteigerung der Zellen der basalen äußeren Wurzelscheide und der gesamten Haarzwiebel. Es liegt insgesamt kein wesentlicher Unterschied mehr zu Kontrollfollikeln unbestrahlter Tiere vor.

Im Bindegewebe der Haut tritt im Laufe der ersten 24 Stunden ein leichtes Odem auf. Im Stratum papillare sind die Kapillaren diffus erweitert, und es besteht eine geringgradige, vorwiegend lymphozytäre, aber auch polymorphkernigleukozytäre und histiozytäre Infiltration. Die Fibrozyten sind nur mäßig geschwollen, ihre Kernstruktur mit vermehrten Nucleolen ist deutlich erkennbar. - In der Pars reticularis sind die Kollagenfasern bereits allgemein verquollen. Die Zellen sind jedoch noch unauffällig. - In der Subcutis besteht eine leichte Hyperämie sowie eine mäßige Vergrößerung der Kapillarendothelien.

In den beiden folgenden Tagen geht die Kapillarerweiterung im Papillarkörper zunächst wieder zurück, worauf anschließend eine erneute leichte Hyperämie folgt. Diese ist bis zum 4. Tag einschließlich zu beobachten. Die zelluläre Infiltration wird geringer und konzentriert sich hauptsächlich auf die unmittelbare Umgebung einzelner Haarbälge. Die Fibrozyten sind meist nur mäßig vergrößert. Diese weisen im Stratum reticulare erstmals am 3. Tag eine

schwache Schwellung auf. Die Faserverquellung nimmt in dieser Schicht allmählich zu. - In der Subcutis sind die Fibrozyten am 3. Tag unterschiedlich stark vergrößert. Hier zeigen sich jetzt bereits verhältnismäßig zahlreiche Fibroblasten.

Bis zum 5. Tag setzt im Papillarkörper eine leichte Verquellung der kollagenen Fasern ein. Die Fibrozyten sind nun zum größten Teil wieder normal groß, die Infiltrate sind verschwunden. Regelmäßig sieht man von jetzt an einige geschwollene Fibroblasten. - Im Stratum reticulare dagegen nimmt die Fibrozytenschwellung zu. Die Subcutis läßt stellenweise einige Fibroblasten-Proliferationszentren in Gefäßnähe erkennen.

Die weitere Entwicklung des Papillarkörpers bis zum 12. Tag zeigt eine beginnende Faserneubildung, ein erneutes leichtes Anschwellen der Fibrozyten sowie die weiterbestehenden Zeichen der Faserverquellung und der herdförmigen Fibroblastenbildung. Hinzu kommt am 12. Tag ein erneut auftretendes lockeres, perifollikuläres Infiltrat, das ähnlich wie das primäre zusammengesetzt ist. Gleichzeitig sind die verquollenen Fasern infolge eines leichten Ödems etwas auseinandergedrängt.

In der Pars reticularis geht in diesem Zeitraum die Schwellung der Fibrozyten wieder zurück. Ebenso wird die Faserverquellung geringer. - Die Subcutis enthält weiterhin relativ viele vergrößerte Fibrozyten sowie einige herdförmige Fibroblastenproliferationen. Es tritt von nun an eine streng parallel zur Oberfläche ausgerichtete Faserneubildung in Erscheinung.

Bis zum 20. Tag geht das entzündliche Ödem des Stratum papillare allmählich zurück. Geringe Infiltrationsreste bleiben noch über den zweiten Monat hinaus bestehen. Die Fibrozyten sind nur noch stellenweise leicht vergrößert, nehmen aber im Verlauf des 2. Monats ihre normale Größe wieder an. Vom 30. Tag an kommen Fibroblasten ebenfalls nur noch selten vor. Der Papillarkörper ist infolge der Faserneubildung insgesamt leicht sklerosiert. - Die Fasern des Stratum reti-

culare bleiben bis zum 60. Tag mäßig verquollen. Die Fibrozytenschwellung wird auch hier zunehmend seltener.

Die subcutanen Veränderungen nehmen im Zeitraum vom 20. - 60. Tag in Form einer Faserneubildung noch zu. Bis zum 60. Tag sind vereinzelt geschwollene Fibrozyten und neugebildete Fibroblasten zu sehen. Insgesamt gesehen nimmt die Proliferationsneigung jedoch auch hier allmählich ab. Die Endothelien der Subcutis sind bis zum 30. Tag unterschiedlich stark geschwollen, wenn auch durchschnittlich nur in mäßigem Ausmaß. Später zeigen sie wieder ein normales Bild.

In der Gesamtbetrachtung verläuft die Strahlenreaktion nach 1500R milde und leicht wellenförmig. Eine anfängliche Aktivitätssteigerung der Epidermis - kenntlich an den großen, nucleolenreichen Zellkernen und der vermehrten Hornbildung - macht nach etwa 4 Tagen einer Regression in Form einer hydropischen Nekrobiose leichten Ausmaßes Platz.

Diese führt zu einer leichten Atrophie der Epidermis, jedoch nicht zu einem totalen Untergang. Bereits am 7. Tag setzen Vorgänge zu einer raschen Normalisierung ein. Anfänglich sind dabei die Epithelzellen ebenso wie ihre Kerne als Zeichen des gesteigerten Stoffwechsels leicht vergrößert und bei schwacher Färbbarkeit gut durchstrukturiert. Das Zytoplasma ist feingranuliert. Vom 20. Tag an ist die Epidermis dann von einer unbestrahlten Kontrolle nicht mehr zu unterscheiden.

Die zellulären Veränderungen an den Haarfollikeln gehen denen der Epidermis in etwa parallel. Bis zum 4. Tag stehen Aktivitätszeichen der epithelialen Elemente, besonders der Basalzellen, im Vordergrund. Die frühe Homogenisierung der inneren Wurzelscheide bedeutet eine beschleunigte Differenzierung und entspricht der epidermalen Hyperkeratose. Zellhydrops und Kernpyknose als Ausdruck regressiver Alteration kommen nur an den Haarbulbi und auch hier nur relativ wenig vor. In der Zeit vom 5. - 12. Tag allerdings treten die genannten degenerativen Veränderungen deutlicher

hervor, während die übrigen Follikelabschnitte wieder normal aussehen. Anschließend schwellen die Zellen der äußeren Wurzelscheide wieder leicht an. Besonders an den Haarbulbi kommen für kurze Zeit zahlreiche aktivitätsgesteigerte Zellen vor. Im Laufe des 2. Monats bieten die Haarfollikel wieder ein völlig normales Bild.

Im Mesenchym dominieren zunächst die Veränderungen im Papillarkörper. In den ersten 4 Tagen entwickelt sich ein entzündliches Ödem bei gleichzeitiger leichter Hyperämie. Entsprechend den Epithelzellen sind die Fibrozyten mäßig vergrößert und besitzen deutlich darstellbare Nucleolen, was eine Stoffwechselsteigerung bedeutet. Mit einsetzender Faserverquellung geht die Fibrozytenschwellung wieder zurück. Diese machen jedoch in der 2. Woche eine 2. Phase der Funktionssteigerung durch. Eine ähnliche Rhythmik weist die zelluläre Infiltration auf. Zum gleichen Zeitpunkt treten große blasse Fibroblasten auf, besonders in der Umgebung der Haarfollikel, als Reaktion auf deren geänderte Stoffwechsellage. Vom 12. Tag an entsteht eine leichte Faservermehrung infolge der anfänglichen Aktivitätssteigerung der Fibrozyten.

Wegen ihres weitaus langsameren Stoffwechsels sind die Alterationen im Stratum reticulare geringer und laufen weniger rasch ab. Die Faserverquellung besteht allerdings von Anfang an. Ihre Intensität nimmt jedoch ebenso wie die später einsetzende Fibrozytenschwellung nur einen monophasischen Verlauf.

Die subcutanen Veränderungen entwickeln sich ebenfalls langsam, jedoch stetig progredient, so daß sie vom 20. Tag an das Bild beherrschen. Im Vordergrund steht hierbei eine Fibroblastenproliferation sowie eine Faserneubildung durch aktivierte Fibrozyten. Die vorübergehend zu beobachtende mäßige kapilläre Endothelschwellung bleibt wohl ohne nennenswerte Funktionsbeeinträchtigung bezüglich der Durchblutung.

b) Hautveränderungen nach 3000R

Makroskopisch tritt erstmals nach 9 Tagen eine leichte Abschuppung auf, die bis zum 20. Tag etwa anhält. Vom 15. Tag an ist eine leichte Haarverdünnung infolge unvollständiger Epilation zu beobachten, die aber bis zum 60. Tag wieder vollständig ausgeglichen wird.

Die histologischen Untersuchungen ergeben folgende Befunde:

Die Epidermis zeigt bereits nach 24 Stunden deutliche Veränderungen. Es besteht ein mittelgradiger Zellhydrops, der zu einer stärkeren Verbreiterung des gesamten Oberflächenepithels führt. Die gleichzeitig zu beobachtende Zellkernschwellung ist dagegen relativ schwächer ausgeprägt. Im Stratum granulosum sind die Keratohyalinkörnchen unregelmäßig verklumpt. Die darüberliegende Hornschicht weist eine lamelläre Hyperkeratose auf.

Nach 48 Stunden ist die Epidermis noch etwas stärker verbreitert, jetzt auch infolge einer Vermehrung der Zellschichtenzahl auf teilweise 5. Stellenweise sieht man in den einzelnen Zellen nun einen Kernhydrops oder eine Kernpyknose. Es überwiegen aber weitaus die geschwollenen, blassen Zellen mit vergrößerten Zellkernen, die eine deutliche Chromatinstruktur besitzen. Mitosen sind zu diesem Zeitpunkt nur noch ganz vereinzelt festzustellen. Die Hyperkeratose ist stärker ausgebildet als nach 24 Stunden. Dabei sind die basalen Hornlamellen großenteils kondensiert.

In den folgenden Tagen steht die Zellkernschwellung im Vordergrund. Die Kerne sind mittelgradig eingewässert und besitzen teilweise Vakuolen. Die Nucleolen sind zahlenmäßig vermehrt und außerdem vergrößert, oftmals haben sie eine bizarre Gestalt. Die Epidermisdicke nimmt dabei insgesamt wieder allmählich ab. Sie besteht nunmehr aus durchschnittlich 3 Zellschichten. Der Zellhydrops ist in voller Stärke ausgebildet, nachdem er vorübergehend etwas schwächer geworden war. Kernpyknosen sind weiterhin relativ selten. Mitosen fehlen jetzt völlig. Die Entwicklung in der Hornschicht führt zu einer Auflockerung der anfangs kondensierten basalen Schichten. Besonders am 5. Tag erfährt die

Keratopoese noch einmal eine wesentliche Steigerung. Die Hornlamellen sind nun sehr stark verdickt. Die Keratohyalinschicht ist entsprechend verbreitert und außerdem grobklumpig.

Bis zum 7. Tag nach der Bestrahlung ist das Oberflächenepithel atrophisch geworden. Pyknosen beherrschen jetzt großenteils das Bild; teilweise sieht man Zwischenformen mit regressiver Kernpolymorphie. Die Zellen sind zu länglichen flachen Gebilden zusammengesintert. In einzelnen Präparaten mit starker papillärer Zellinfiltration ist die Epidermis stellenweise mit Leukozyten durchsetzt. Herdförmige, fetzige Abschilferungen bis zur Erosion treten nur in einem Einzelfall auf. Im allgemeinen bleibt die Kontinuität der atrophischen Epidermis bestehen. Gleichzeitig tritt eine ausgesprochene Parakeratose auf.

In den folgenden Tagen erholt sich das Epithel relativ schnell. Die Epidermis nimmt wieder ihre Breite wie in den ersten Tagen ein. Die Schichtenzahl schwankt zwischen 2 und 4, bleibt aber in der weiteren Entwicklung konstant. Die Zellen sowie die zugehörigen Kerne sind erneut teilweise leicht geschwollen. Neben vereinzelten Pyknosen zeigen die meisten Zellkerne wieder einen Zustand vermehrter Aktivität, was sich in der erneut auftretenden lamellären Hyperkeratose mit entsprechend vermehrten Keratohyalinkörnchen mittlerer Größe ausdrückt.

In der weiteren Entwicklung nimmt die Epidermisdicke bis zum 30. Tag kontinuierlich ab. Auch die Hornschicht verschmälert sich allmählich. Trotz dieser leichten Atrophie kann man auch weiterhin zahlreiche aktivierte Epidermiszellen mit hellem Protoplasma und geschwollenen Kernen mit deutlicher Nucleolen- und Chromatinfärbbarkeit beobachten. Hydropische Zellen und Kernpyknose sind jetzt ausgesprochen selten geworden.

Die Epidermis verbreitert sich bis zum 45. Tag nochmals. Helle, geschwollene Epithelien treten nun ebenso wie hydropisch aufgequollene zugunsten normaler Zellen in den Hintergrund. Vereinzelt sieht man noch manchmal eine leichte

leukozytäre Durchsetzung der Epidermis. Die Zellkerne sind allgemein wieder etwas kompakter und stärker färbbar, zeigen aber nur ganz selten eine Tendenz zur Pyknose.

Nach 2 Monaten ist die Epidermisverbreiterung wieder zurückgegangen. Eine leichte Verdickung bleibt im Vergleich zur Norm aber immer noch bestehen. Die zellulären Veränderungen sind weitgehend abgeklungen. Es besteht jedoch nach wie vor eine leichte, locker-lamelläre Hyperkeratose.

Die Haarbälge zeigen ebenso wie das Oberflächenepithel nach 24 Stunden recht auffällige Veränderungen. Die Basalzellen und die Zellen der Keimschicht sind großenteils hydropisch geschwollen. Hier stehen ebenfalls die Alterationen im Zytoplasma gegenüber den Zellveränderungen im Vordergrund. Teilweise sind jedoch auch bereits die Kerne hydropisch aufgequollen oder pyknotisch. Nach 48 Stunden sind die zellulären Veränderungen allgemein etwas schwächer ausgeprägt als nach 1 Tag. Qualitativ besteht dagegen kein Unterschied.

Am 3. Tag nehmen die regressiven Vorgänge an den tiefergelegenen Follikelabschnitten deutlich an Ausdehnung und Intensität zu. Zellhydrops und Kernpyknose beherrschen hier das Bild. Allerdings sieht man auch im gleichen Präparat Follikel mit nur unwesentlichen strukturellen Abweichungen.

In den beiden folgenden Tagen treten die Schrumpfungsvorgänge an den Zellkernen wieder etwas zugunsten einer Kernschwellung, z.T. in Richtung auf eine Karyolyse, zurück. Die Basalmembran verdickt sich in diesem Zeitraum erheblich. Bis zum 7. Tag werden die Haarbälge teilweise leicht atrophisch. Sie weisen manchmal eine regressive Epithelpolymorphie mit Riesenzellen und Pyknosen, ähnlich wie in der Epidermis, auf. - Die Haarschäfte haben sich großenteils von den Epithelien, die sie im Follikel verankern, gelöst, so daß sie ausfallen können. Die leeren Follikel bilden in der Folgezeit eosinophiles parakeratotisches Material in Richtung auf das Lumen.

Am 12. Tag kann man erstmals die Bildung eines neuen Haares

beobachten. Die Basalzellen sind wieder größtenteils geschwollen und besitzen große helle Kerne. Die verdickte Basalmembran ist teilweise aufgeweicht. Bis zum 20. Tag sind dann in den Haarbulbi zahlreiche Mitosen zu sehen, auch sonst weisen die Keimzellen und die Zellen der äußeren Wurzelscheide alle Zeichen einer verstärkten Proliferation auf. Die zentrale parakeratotische Schicht wird homogen und zerfällt unter den Symtomen einer Karyorhexis. Neben diesen regeneratorisch tätigen sieht man stellenweise einige Follikel, die sich noch im Stadium der Atrophie befinden.

Die weitere Entwicklung bis zum 60. Tag läßt eine Verminderung der zellulären Aktivität erkennen. Die neugebildeten Basalzellen und die Zellen der Keimschicht besitzen noch relativ häufig ein gequollenes Zytoplasma und teilweise auch pyknotische Kerne.

Das Bindegewebe zeigt in seinen anatomisch unterschiedenen Abschnitten verschiedene Reaktionen. 24 Stunden nach der Bestrahlung tritt in der Pars papillaris ebenso wie in der Pars reticularis des cutanen Bindegewebes eine leichte Fibrozytenschwellung sowie ein interstitielles Odem auf. Dieses bildet sich bereits im Laufe des 2. Tages wieder weitgehend zurück. Dafür sieht man jetzt eine Aufquellung der kollagenen Fasern. Die aktivierten mesenchymalen Zellen lassen bereits eine Faserneubildung erkennen. In allen Regionen, auch in der Subcutis, besteht eine diffuse Hyperämie. Die Endothelzellen der Kapillaren sind geringgradig geschwollen. - Nach 3 Tagen läßt die Fibrozytenschwellung nach. Im Papillarkörper sind die Kollagenfasern stärker verquollen. In den tieferen Cutisabschnitten ist die Hyperämie geschwunden, die Gefäßendothelien jedoch stärker verdickt.

Entzündliche Veränderungen mit zelliger Exsudation treten im Stratum papillare erstmalig nach 4 Tagen auf. Man sieht herdförmig einige Leukozyten und eine Neubildung von Fibroblasten. Die Fibrozyten sind noch mittelgradig geschwollen.

Die Faserverquellung und -verdickung ist jetzt deutlich ausgeprägt. - Im Stratum reticulare sind einige angeschwollene Fibrozyten vakuolisiert. Hier besteht noch eine leichte Hyperämie. - Die Reaktionen im Subcutangewebe sind zu diesem Zeitpunkt noch gering.

In der Folgezeit bis zum 7. Tag nimmt die Entzündung im Papillarkörper erheblich an Umfang zu. Zunächst dominieren im Infiltrat die Lymphozyten, später die polymorphkernigen Leukozyten. Auch einzelne Histiozyten sind stets zu finden. Diese entzündliche Reaktion geht mit einer ödematösen Durchtränkung des Gewebes einher. Die Leukozyten durchwandern, wie oben bereits erwähnt, teilweise die Epidermis. Eine Hyperämie tritt nur herdförmig in Korrelation zu den Entzündungsgebieten auf. Die Fibrozyten sind zu diesem Zeitpunkt (etwa am 7. Tag) erheblich geschwollen. Teilweise besitzen sie pyknotische Kerne. Die kollagenen Fasern sind stark verquollen.

Die Cutis wird insgesamt vom 5. - 9. Tag zunehmend leicht atrophisch. - In der Pars reticularis sind in etwa die gleichen Veränderungen an Zellen und Fasern anzutreffen. Die Fibrozyten sind nur mäßig geschwollen, aber die Faserverquellung ist sehr stark. Auch hier sieht man gelegentlich eine Fibroblastenneubildung. Leukozyten kommen nur ausnahmsweise und niemals gehäuft vor. - Die Subcutis ist hyperämisch und leicht leukozytär infiltriert. Eine leichte Fibroblasten- und Faserneubildung sind hier neben einem diffusen Ödem und stark geschwollenen Endothelien die auffallendsten Reaktionen.

Bis zum 9. Tag verschwinden die zelligen Infiltrate wieder bis auf geringe Reste. Das noch etwas atrophische Bindegewebe zeigt insgesamt eine leichte Rückbildung sämtlicher Veränderungen. Die Cutis ist am 12. Tag wieder normal breit. Im Papillarkörper besteht noch ein leichtes Ödem, ebenso findet man noch Entzündungszeichen und neugebildete Fibroblasten. Die Fibrozyten besitzen teilweise pyknotische Zellkerne. - Im Stratum reticulare tritt erst jetzt eine stärkere Fibroblastenneubildung mit Faservermehrung auf. Auch die neuen Kollagenfasern verquellen verhältnismäßig

stark. - In der Subcutis trifft man relativ häufig auf pyknotische Fibrozytenkerne, aber nur selten auf Fibroblasten. Die Endothelschwellung ist hier nun wieder abgeklungen.

Im weiteren Verlauf bis zum 20. Tag sind im Stratum papillare herdförmig auftretende Proliferationszentren mit sehr aktiven Fibrozyten und neugebildeten Fibroblasten zu sehen. Es besteht ferner ein leichtes Ödem und eine jetzt mehr diffuse Hyperämie bei unauffälligen Kapillarendothelien. - Das Stratum reticulare weist ebenso wie in der Folgezeit keine wesentlichen Veränderungen mehr auf. Nur vereinzelt kommen noch geschwollene Fibrozyten und sehr selten Fibroblasten vor. - In der Subcutis tritt eine vermehrte Faserbildung zutage. Relativ häufig sieht man pyknotische Fibrozytenkerne.

Die Entwicklung bis zum 60. Tag läßt den Papillarkörper in zunehmendem Maße infolge von kollagener Faserneubildung sklerosiert erscheinen. Nach wie vor besteht eine leichte Hyperämie und eine geringe herdförmige Infiltration mit relativ starker Histiozytenbeteiligung. Die Fibrozyten sind wieder im wesentlichen unauffällig. - Auch in der Subcutis nimmt die Faservermehrung allmählich zu. Hier finden immer noch proliferative Vorgänge statt. Die Kapillarendothelien bleiben im Gegensatz zu denen im Papillarkörper leicht geschwollen. Auch die Basalmembran ist mittelgradig verdickt. Teilweise sieht man noch vereinzelt eingestreute Lymphozyten, Histiozyten und polymorphkernige Leukozyten.

Der wellenförmige Verlauf der Gewebsreaktion wird in dieser Dosisgruppe noch deutlicher als nach 1500R. Die Epidermis zeigt als Frühreaktion in den ersten Tagen eine mittelgradige Verdickung mit allen Zeichen einer Aktivitätssteigerung. Gleichzeitig bestehen aber auch von Anfang an regressive Veränderungen, die jedoch prozentual unerheblich sind. Diese unterschiedliche Reaktionsweise der Epithelzellen weist auf die Bedeutung des momentanen Funktionszustandes

bzw. des Entwicklungsstadiums der Einzelzelle für die Strahlensensibilität hin. - Nach der anfänglichen Funktionssteigerung setzt sich vom 3. Tag an die degenerative Komponente durch und führt zur Atrophie der Epidermis. Besonders auffällig ist in diesem Zusammenhang an einem Einzelpräparat die Form der regressiven Kernpolymorphie mit einer karzinomähnlichen Verschiebung der Kern-Plasma-Relation (vgl. Abb. 2 und 3). - Anschließend erholt sich die Epidermis relativ rasch und zeigt einen mittleren Aktivitätsgrad, bis ein erneutes, jedoch wesentlich schwächer ausgeprägtes degeneratives Stadium zu einer nur leichten Atrophie bis zum 30. Tag führt. Das regenerierte Epithel weist dabei allerdings noch deutliche degenerative Momente auf. Nach diesem zweiten Atrophiestadium kehrt die Epidermis wieder langsam zur Norm zurück.

Die Haarfollikelveränderungen lassen oftmals auffällige Unterschiede bezüglich des Intensitätsgrades im gleichen Präparat erkennen. Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache begründet, daß das Meerschweinchen ebenso wie der Mensch ein sog. Mosaikhaarmuster besitzt, in dem nebeneinander Follikel in ganz unterschiedlichen Entwicklungsstadien vorkommen. In der Phase der stärksten Proliferation sind diese natürlich am empfindlichsten gegenüber einer Bestrahlung. - An den Haarbulbi überwiegen von Anfang an die regressiven Alterationen, während die epithelialen Bestandteile der übrigen Follikelabschnitte weitgehend dem Oberflächenepithel gleichen, so daß auch hier eine allerdings nur schwache Atrophie der Follikelwände bis zum 7. Tag resultiert. Durch teilweisen Untergang der Epithelien, die die Haarschäfte in den Bulbi verankern, fallen die Haare in verschiedenen Bälgen aus. - Bereits am 12. Tag setzt eine heftige regeneratorische Zelltätigkeit zum Zwecke einer Haarneubildung ein. Dabei lassen besonders die Haarzwiebeln starke Aktivitätszeichen erkennen, die im Laufe des 2. Monats wieder langsam verschwinden.

Eine entzündliche Reaktion setzt auffälligerweise erst nach 4 Tagen im Papillarkörper ein und verschwindet im Laufe der 2. Woche wieder bis auf geringe Reste. Im zelli-

gen Infiltrat dominieren zunächst die basophilen Rundzellen, hauptsächlich Lymphozyten und Plasmazellen, später die polymorphkernigen Leukozyten. Darunter sind die Eosinophilen regelmäßig stark vertreten. - Das anfängliche Ödem wird durch die Kollagenfasern aufgenommen, wodurch diese allmählich recht erheblich verquellen. Im Laufe der 2. Woche kehrt sich dieser Vorgang um, so daß die Fasern weitgehend entquellen und gleichzeitig das interstitielle Ödem vorübergehend wiederkehrt.

Die Fibrozyten reagieren im Vergleich zu 1500R insgesamt stärker, hauptsächlich im Sinne einer Funktionssteigerung, was zusammen mit einer fibroblastischen Entzündung zu einer Sklerosierung des Papillarkörpers führt. Die stärkste Vergrößerung weisen die mesenchymalen Zellen unmittelbar nach der Bestrahlung und zum Zeitpunkt der einsetzenden Infiltration auf. Erstmals sind in dieser Dosisgruppe vereinzelte Fibrozytenkernpyknosen zu beobachten. Insgesamt durchläuft das cutane Bindegewebe ein Atrophiestadium, welches dem der Epidermis mit einem zeitlichen Abstand von wenigen Tagen folgt.

Das Stratum reticulare reagiert wiederum wesentlich langsamer und schwächer. Fibroblastenneubildung und zellige Infiltration kommen nur relativ wenig vor. Die Faserverquellung ist jedoch stark entwickelt. Außerdem verdienen die teilweise - allerdings nur vorübergehend - stärker verdickten Kapillarendothelien Beachtung, wenn auch keine wesentliche dadurch bedingte funktionelle Störung nachweisbar ist.

Die subcutanen Veränderungen setzen verhältnismäßig spät ein, etwa zum gleichen Zeitpunkt wie die papilläre Infiltration. Neben dem schon bekannten Phänomen der Faserinduration ist besonders das jetzt relativ häufige Vorkommen von pyknotischen Fibrozytenkernen auffällig. Wahrscheinlich spielt hierfür die Tatsache des Dosisanstiegs in der Tiefe infolge des Aufbaueffekts die entscheidende Rolle. Progressive Erscheinungen bezüglich einer Faserneubildung bleiben bemerkenswerterweise in leichter Form über den Beobachtungs-

zeitraum hinaus bestehen. - Die Gefäßveränderungen sind insgesamt nur gering und außerdem völlig reversibel.

c) Hautveränderungen nach 4500R

Makroskopische Veränderungen setzen bei den Tieren dieser Dosisgruppe am 5. Tag in Form eines leichten Erythems ein. Die Epilation beginnt teilweise schon am 7. Tag, wird aber zu keinem Zeitpunkt vollständig. Um den 20. Tag herum sind die Haare an der bestrahlten Stelle relativ am stärksten verdünnt. Später treten verschiedentlich weiße Haargenerate bei sonst dunkelhaarigen Tieren auf. Eine Abschuppung der Hornschicht setzt erst vom 30. Tag an deutlich ein.

In den mikroskopischen Untersuchungen erscheint die Epidermis in den ersten 24 Stunden nach der Bestrahlung bei normaler Schichtenzahl mittelgradig verdickt. Die Epithelzellen sind allgemein mäßig hydropisch aufgequollen. Neben großen, blassen Zellkernen kommen bereits zahlreiche Pyknosen, besonders in den oberen Schichten vor. Die Mitoserate ist stark reduziert. Das Stratum granulosum ist ausgesprochen grobklumpig und leicht verbreitert. Die Hornschicht ist hyperkeratotisch und teilweise fetzig abgelöst. Diese Abschilferung ist am 2. Tag noch stärker geworden. Das Epithel hat zu diesem Zeitpunkt weiter an Dicke zugenommen und setzt sich jetzt aus 4-6 Zellagen zusammen. Es besteht weiterhin ein allgemeiner Zellhydrops, oftmals in vakuoliger Form, mit sehr vielen Pyknosen. Arealweise kommen auch überwiegend vergrößerte, blasse Zellkerne mit sehr großen Nucleolen vor. Mitosen fehlen praktisch völlig.

In den folgenden beiden Tagen verdünnt sich die Epidermis sehr rasch. Sie enthält etwa zu gleichen Teilen pyknotische und geschwollene, schwach strukturierte Zellkerne. Am 5. Tag erreicht die auf 2 Zellschichten reduzierte Epidermis eine minimale Dicke, sie ist ausgesprochen atrophisch. Die Zellkerne sind klein, schmal und hyperchromatisch. Die Zellgrenzen der flachen, gestreckten Zellen sind großen-

teils unscharf. Auch über diesem verschmälerten Epithel besteht noch eine lamelläre Hyperkeratose, obwohl sie nicht mehr so stark ausgeprägt ist wie anfangs. - Bis zum 9. Tag nimmt die Epidermisdicke wieder etwas zu. Ebenso steigt die Zahl der Zellagen auf 4-5 im Durchschnitt an. Die Zellen haben ihre normale Größe wiedergewonnen. Die überwiegende Menge der Zellkerne ist verhältnismäßig klein und homogen; aber es kommen auch hydropische, teilweise vakuolenhaltige Zellen mit pyknotisch geschrumpften Kernen vor, die besonders am 9. Tag stärker hervortreten. Zu diesem Zeitpunkt ist die Keratohyalinschicht nur schwach entwickelt, die Hornschicht entsprechend verhältnismäßig dünn. Teilweise sind noch kleine Areale mit einem deutlich atrophischen Epithel vorhanden.

Ausgesprochen vielgestaltig ist das Bild am 12. Tag. In der Hauptsache ist die Epidermis stark verdickt. Sie weist hierbei bis zu 6 Zellagen auf. Dazwischen liegen kleinere Gebiete mit einem Epithel, das sich noch auf der Stufe der Atrophie befindet. Die Zellkerne sind nur geringgradig vergrößert. Pyknosen kommen herdförmig etwas gehäuft vor. Das Stratum granulosum setzt sich jetzt wieder aus großen, plumpen Keratohyalinkörnchen zusammen. Darüber besteht eine starke lamelläre Hyperkeratose. - Am 15. Tag ist die Epidermis noch stark verbreitert, wenn auch die Schichtenzahl auf 3-4 zurückgegangen ist. Dafür sind die Zellen insgesamt stärker hydropisch geschwollen. In der Basalschicht sind große, gut durchstrukturierte Kerne, darüber jedoch noch vielfach Kernpyknosen zu erkennen. Die Hyperkeratose ist unterschiedlich stark ausgeprägt, die Keratohyalinschicht ist jedoch durchweg leicht verbreitert.

Vom 20. Tag an nimmt die Epidermis mehr und mehr ein der Norm angenähertes Aussehen an. Sie bleibt zwar verdickt und besteht durchschnittlich aus 4 Zellagen, aber der Zellhydrops schwindet weitgehend und die Kernstruktur wird dichter. Die Zellkerne rücken infolgedessen enger aneinander. Pyknosen kommen nur noch vereinzelt vor. Eine mittelgradige Hyperkeratose bleibt bis zum 60. Tag bestehen.

An den Haarfollikeln schwellen im Laufe der ersten 24 Stunden die Zellen der äußeren Wurzelscheide sowie die zugehörigen Zellkerne mäßig an. In den basalen Abschnitten, vor allem in der Haarzwiebel, zeigt sich bereits ein leichter Zellhydrops mit einzelnen Kernpyknosen. Am 2. Tag tritt teilweise eine Karyolyse hinzu. Die hydropischen Bulbuszellen sind noch weiter aufgequollen. Erste zelluläre Auflösungserscheinungen machen sich hier am 3. Tag bemerkbar. - Die innere Wurzelscheide ist jetzt bereits in ziemlich tiefen Follikelabschnitten eosinophil homogenisiert. Sie enthält kleine, hyperchromatische Kernreste. Die Zellen der äußeren Wurzelscheide sind weiterhin stark geschwollen, die Kerne besitzen große Nucleolen. Vereinzelt treten auch Pyknosen auf.

Am 4. Tag ist der Haarbulbus in vielen Fällen zugrunde gegangen. Seine Zellen enthalten ein wasserklares Zytoplasma sowie überwiegend bizarre, pyknotische Kerne. Die Zellkerne der äußeren Wurzelscheide sind auch wieder etwas dichter. Eine deutliche Atrophie der Follikelwände ist vom 5. Tag an zu beobachten. Die epithelialen Zellen sind überwiegend klein und stark gefärbt. Die Kernpyknosen haben zugenommen. Die homogenisierte innere Wurzelscheide ist sehr schmal und enthält keine Kernreste mehr. Die Haarschäfte, die großenteils ihren Halt verloren haben, sind hydropisch aufgequollen. Infolge der Atrophie und der leicht verdickten bindegewebigen Hülle verlaufen die Basalmembranen der Haarfollikel wellenförmig. Die Bulbi sind entweder gänzlich geschwunden oder liegen als unscharf begrenzte degenerierte Strukturreste vor.

Bis zum 9. Tag treten an den erhaltenen Follikelabschnitten stellenweise Aktivitätszeichen in Form einer neuerlichen Schwellung der Zellkerne der äußeren Wurzelscheide auf. Die Follikel sind insgesamt verkürzt, teilweise auch obliteriert. In der folgenden Woche bis zum 15. Tag einschließlich sieht man dagegen größtenteils atrophische, häufig lumenlose Follikel.

Am 20. Tag jedoch setzt deutlich die regeneratorische Tätigkeit an den erhaltenen Haarfollikeln ein. Die Zellen der

äußeren Wurzelscheide sind stark aktiviert, ihre Kerne sind geschwollen und besitzen eine gut ausgeprägte Chromatinstruktur. Die innere Wurzelscheide verdickt sich dabei im Sinne der Parakeratose. Gleichzeitig formiert sich an der Follikelbasis ein neuer Haarbulbus, der in der Folgezeit bei zahlreichen Mitosen ein neues Haar entstehen läßt.

Die Pars papillaris des cutanen Bindegewebes weist 24 Stunden nach der Bestrahlung ebenso wie die Pars reticularis ein leichtes Ödem und eine mäßige Faserverquellung auf. Außerdem sind die Fibrozytenkerne großenteils leicht geschwollen. Unregelmäßig verstreut kommen einzelne großkernige Fibroblasten vor. - Im Subcutangewebe besteht eine Hyperämie. Außer den auch hier leicht vergrößerten Fibrozyten sind die Kapillarenendothelien mittelgradig angeschwollen. - Nach 2 Tagen treten im Papillarkörper eine Hyperämie und stärkere Infiltration aus Lymphozyten, Mastzellen, Histiozyten sowie einigen polymorphkernigen Leukozyten hinzu. Im Stratum reticulare sind die Fibrozyten auf ihre ursprüngliche Größe zurückgekehrt. Die wenigen vorkommenden Fibroblasten sind jedoch stärker geschwollen. Die Faserverquellung hat in diesem Abschnitt erheblich zugenommen. Die Kollagenfasern der Subcutis sind jetzt ebenfalls geringgradig aufgequollen.

In den beiden folgenden Tagen geht die zellige Infiltration im Papillarkörper bis auf geringe Reste zurück. Gleichfalls schwindet die Hyperämie. Die Fibrozytenkerne sind im allgemeinen nur mäßig und außerdem örtlich unterschiedlich stark geschwollen. Die Verquellung der Fasern nimmt zu. Ebenso kommen Fibroblasten jetzt verhältnismäßig häufig vor. - Die Fibrozytenkerne des Stratum reticulare nehmen bis zum 4. Tag wieder ihre normale Größe an. Teilweise vorkommende leichte Rundzelleninfiltrate stammen, wie deutlich zu erkennen ist, aus der Subcutis; denn im subcutanen Bindegewebe treten am 3. Tag zahlreiche zelluläre Emigrationen auf. Auch hier stehen Lymphozyten, Histiozyten und polymorphkernige Leukozyten im Vordergrund. Die Kapillarendothelien bleiben leicht geschwollen.

Erstmals am 5. Tag erscheinen die Endothelien auch im Papillarkörper leicht geschwollen. Zu diesem Zeitpunkt kehrt die Hyperämie in verstärktem Maße zurück. Die Fibroblasten sind besonders in der Umgebung der Haarfollikel vom 7. Tag an erheblich vermehrt und vergrößert. Die Fibrozyten allerdings sind eher verkleinert, teilweise sogar in Kombination mit einer Kernpyknose. - Im Stratum reticulare bleibt die Faserverquellung bestehen. Die Fibrozyten sind im allgemeinen unauffällig. Nur vereinzelte Bezirke enthalten mittelgradig geschwollene Zellkerne. - In der Subcutis sind die Kollagenfasern vom 5. Tag an vermehrt, wohingegen die Fettzellen zunehmend schwinden. Bei diesem Abbau treten herdförmige Lipophagengranulome auf. Das faserbildende Mesenchym ist weiterhin aktiv.

Am 9. Tag kehrt die Rundzelleninfiltration im Papillarkörper in verstärktem Maße zurück. Sie nimmt jedoch in der Folgezeit wieder langsam ab. Die Hyperämie erreicht ihren Höhepunkt etwa am 12. Tag, um ebenfalls allmählich bis zum 20. Tag zu verschwinden. Vom gleichen Zeitpunkt an erscheint das Bindegewebe des Stratum papillare bei leichter Faserverquellung vermehrt. Die Fibrozyten sind bis zum 15. Tag einschließlich leicht vergrößert. Außerdem kann man verhältnismäßig zahlreiche großkernige Fibroblasten registrieren. - Im Stratum reticulare treten um den 12. Tag herum ebenfalls teilweise leichte, zellige Infiltrate auf. Sie sind diesmal auf die obersten Abschnitte beschränkt und stehen in kontinuierlicher Verbindung zu den papillären entzündlichen Residuen. Die Fasern sind am 20. Tag maximal verquollen. Gleichzeitig sind einzelne Fibrozyten unterschiedlich stark vergrößert. - In der Subcutis bilden sich vom 9. Tag an oftmals fibroblastische Proliferationszentren neben granulomatösen Prozessen zum Abbau der Fettzellen aus. Sie enthalten stark geschwollene Fibrozyten, große Fibroblasten sowie zahlreiche Schaumzellen, die durch die Fettresorption aus Histiozyten entstanden sind. Die Faserneubildung geht bei gleichzeitigem Fettzellschwund unaufhörlich weiter. Die Verquellung der Kollagenfasern ist nur schwach ausgeprägt. Geschwollene Gefäßendothelien zeigen vom 20. Tag an ebenfalls oftmals eine Proliferation,

so daß die Gefäßlumina häufig dicht mit Endothelzellkernen besetzt sind, die teilweise knopfartig in die Lichtung vorspringen. - Die Gesamtcutis macht um den 15. Tag einen leicht atrophischen Eindruck. Am 60. Tag ist sie jedoch an den bestrahlten Stellen gegenüber den angrenzenden unbestrahlten Abschnitten eher etwas verdickt.

Im Papillarkörper nimmt die Sklerosierung vom 20. Tag an nicht weiter an Umfang zu. Fibroblasten erscheinen jetzt seltener. Die Faserverquellung bildet sich wieder vollständig zurück. Jedoch kommen wechselnd starke Rundzelleninfiltrate noch bis zum 60. Tag zu Gesicht. Das Endothel erscheint vom 30. Tag an wieder unauffällig. - Im Stratum reticulare entquellen die Fasern im Laufe des 2. Monats sehr langsam, jedoch nicht völlig. Infolgedessen tritt teilweise ein leichtes Ödem auf. Noch am 30. Tag sind einzelne Fibrozyten mittelgradig vergrößert; später nehmen sie ihre ursprünglichen Ausmaße wieder an. - In der Subcutis bleibt neben der Faservermehrung auch eine leichte Endothelschwellung und teilweise eine hyaline Verquellung der muskulären Arterienwände bestehen. Die Zahl der Fibroblasten geht langsam zurück; ebenso nehmen die Fibrozyten wieder das Aussehen von Ruhezellen an.

Der Ablauf der histologischen Veränderungen weist prinzipiell keine wesentlichen Abweichungen im Vergleich zu den niedrigeren Dosisgruppen auf. Insgesamt verläuft die Reaktion jedoch akzentuierter und außerdem rasanter. Die regeneratorische Tätigkeit setzt verzögert ein. Von Anfang an kommen in der Epidermis progressive und regressive Erscheinungen nebeneinander vor, wobei sich letztere aber sehr rasch durchsetzen und zu einer progredienten Atrophie des Oberflächenepithels führen. Besonders auffällig ist in der Folgezeit der unterschiedliche Zustand verschiedener Epidermisabschnitte in demselben Präparat. Neben Arealen mit regeneratorisch tätigen Zellen kommen zunächst noch häufig Bezirke mit völliger Atrophie vor. Sogar in den reaktiv verdickten Abschnitten treten stellenweise, vor-

wiegend in den oberen Stachelzellschichten, gehäuft Kernpyknosen auf, während hier sonst mäßig geschwollene Zellkerne vorherrschen. Später bietet die Epidermis jedoch wieder ein einheitliches Bild im Sinne einer insgesamt leicht gesteigerten zellulären Aktivität. Die palisadenartig aufgereihten, jedoch nur mäßig stark durchstrukturierten Zellkerne der Basalschicht weisen auf die zu erwartende Normalisierung des Gewebes hin. - Die Epidermis befindet sich zwar auch nach 2 Monaten noch im Stadium einer leichten reaktiven Hyperplasie, die zellulären Elemente zeigen aber wieder ein normales Aussehen.

An den Haarfollikeln ist von Beginn an eine deutlich unterschiedliche Reaktion an den Haarzwiebeln einerseits und den übrigen Abschnitten andererseits zu beobachten. Während die epithelialen Bestandteile der Haarbulbi rasch degenerieren, zeigen die Zellen der äußeren Wurzelscheide zunächst in den ersten 4 Tagen eine Funktionssteigerung. Diese weicht anschließend jedoch einer schnellen Atrophisierung der Follikelwände. Großenteils obliterieren die Lumina nach Ausfall der Haare. Es kommt allerdings nicht zu einer vollständigen Epilation; denn die in einer Phase geringer proliferativer Tätigkeit durch die Strahlung getroffenen Follikel machen die entsprechenden degenerativen Veränderungen nur in abgeschwächter Form durch und vermögen deshalb die Haarschäfte zu halten.

Die Haarbulbi verschwinden teilweise völlig, so daß die zugehörigen Haarfollikel verkürzt erscheinen. - Die Regeneration setzt am 20. Tag an den überlebenden Haarbälgen ein. Einige wenige gehen auch völlig zugrunde, so daß an diesen Stellen nur eine leichte strangförmige Bindegewebsverdichtung übrigbleibt. Die epithelialen Elemente zahlreicher Haarfollikel schwellen erneut an und lassen besonders an der Basalschicht eine deutliche Aktivitätssteigerung erkennen. Nach Neuformierung eines in reger Teilungstätigkeit begriffenen Haarbulbus sieht man als Ergebnis bereits vielfach gegen Ende des 2. Monats die Bildung eines neuen Haares. Es handelt sich daher im vorliegenden Fall um eine temporäre Epilation.

In enger Korrelation zu den epithelialen Veränderungen stehen die Alterationen des Mesenchym, besonders des Papillarkörpers. Die entzündliche Reaktion in Kombination mit einer Funktionssteigerung der Fibrozyten nimmt einen zweiphasigen Verlauf, deren Maxima am 2. und am 12. Tag nach der Bestrahlung liegen. Dazwischen schiebt sich ein Stadium der Atrophie, in welchem verhältnismäßig häufig Pyknosen der Fibrozytenkerne vorkommen. Die Faserverquellung entwickelt sich langsamer und bildet sich schneller wieder zurück als im Stratum reticulare. Die Fibroblastenneubildung geschieht bemerkenswerterweise bevorzugt in der unmittelbaren Nachbarschaft der Haarbälge. Die Kapillarendothelschwellung bleibt reversibel. - Im Laufe des 2. Monats nimmt der Papillarkörper bis auf die bleibende Sklerosierung und leichte diffuse Infiltrationsreste wieder sein normales histologisches Aussehen an.

Das Stratum reticulare reagiert erneut insgesamt träger. Fibrozytenschwellung und Fibroblastenneubildung treten niemals ubiquitär, sondern immer nur vereinzelt auf. Die teilweise vorkommenden zelligen Infiltrate sind meistens aus dem Papillarkörper oder aus der Subcutis eingewandert. Die leichte vorübergehende Atrophie der Cutis ist hauptsächlich durch einen geringen Faserschwund in dieser Schicht bedingt.

Die Veränderungen in der Subcutis setzen sehr langsam ein, um schließlich im weiteren Verlauf dann doch klar zu dominieren. Frühzeitig treten bereits Gefäßveränderungen in Form einer Endothelschwellung auf. Diese bleiben während des gesamten Beobachtungszeitraumes konstant. Später, im Verlauf des 2. Monats, kommen noch teilweise eine Proliferation der Endothelzellen sowie eine hyaline Verquellung der Gefäßwände der kleineren muskulären Arterien hinzu. Außer diesen erstmals in dieser Dosisgruppe etwas stärkeren Gefäßveränderungen sieht man wiederum die vermehrte Faserneubildung sowie Fibroblastenproliferationen in größeren Zentren. Die Fettzellen schwinden großenteils. Als Ausdruck ihres beschleunigten Abbaus treten herdförmige Lipophagengranulome mit Schaumzellbildung in Erscheinung. Die Entzündungszeichen bestehen nur für relativ kurze Zeit,

sie sind jedoch intensiv und lassen die gleichen morphologischen Kriterien wie im Papillarkörper erkennen.

d) Hautveränderungen nach 6000R

Makroskopisch sieht man eine erste Reaktion in Form eines leichten Erythems und einer Abschuppung am 5. bzw. 7. Tag. Teilweise beginnt auch bereits die Epilation. Am 9. Tag stehen epitheliolytische Symptome im Vordergrund. In der Folgezeit ist eine unterschiedlich stark ausgebildete Epilation in Kombination mit einer Abschuppung zu beobachten, die vom 45. Tag an mit Regelmäßigkeit bei jedem Tier anzutreffen ist.

Die Epidermis weist bereits nach 24 Stunden eine Verbreiterung infolge eines diffusen zellulären Ödems auf. Dabei sind die Zellkerne oftmals leicht geschwollen oder bereits pyknotisch (vgl. Abb. 4). Eine Abnahme der Mitoserate ist schon festzustellen. Die Hornschicht ist hyperkeratotisch bei großklumpiger Ausstattung der leicht verbreiterten Keratohyalinschicht. Teilweise kommt eine Parakeratose mit lamellärer Abhebung der parakeratotischen Schicht vor.

Nach 48 Stunden hat sich die Hyperkeratose verstärkt. Die Epidermis ist jetzt erheblich verdickt; sie besteht aus 3-4 Schichten. Der Zellhydrops ist mäßig stark ausgeprägt, die Zellschwellung aber insgesamt ist deutlich. Die Zellkerne sind dabei aktiviert, d.h. sie sind aufgehellt, geschwollen und besitzen ein gut dargestelltes Chromatingerüst sowie zahlreiche große Nucleolen. Teilweise kommen auch bereits einige Kernpyknosen vor. Mitosen sind zu diesem Zeitpunkt nur noch ganz vereinzelt zu beobachten. Vom 3. Tag an fehlen sie völlig.

In der weiteren Entwicklung bis zum 4. Tag nimmt die Epidermisdicke allmählich ab, obwohl die Zahl der Zellschichten zunächst am 3. Tag noch bis auf 5 ansteigt. Dann geht diese aber wieder auf die übliche Dreischichtung zurück. Ebenso

nimmt die Hyperkeratose ab. Die Zellen und ihre Kerne sind jetzt durchweg weniger stark geschwollen, die Nucleolen bleiben aber vermehrt und leicht vergrößert. Pyknosen kommen häufiger vor als zu Anfang.

Am 5. Tag steht ein regressiver Zellhydrops mit Kernpyknosen im Vordergrund des Geschehens. Die Nucleolen sind jetzt wieder größtenteils verschwunden. Die Hornschicht ist stark aufgelockert und insgesamt in ihrer Quantität vermindert. - In der Folgezeit bis zum 9. Tag geht die Epidermis über ein Atrophiestadium (vgl. Abb. 5) mit 4-6 dicht übereinandergelagerten, sehr schmalen Zellagen in eine Totalnekrose, teilweise mit herdförmigen Erosionen, über. Kernpyknosen sind jetzt sehr häufig, das Zytoplasma ist koaguliert. Die Hornschicht hebt sich insgesamt ab. Zur Zeit der Totalnekrose löst sich das Epithel an verschiedenen Stellen blasig von seiner Unterlage ab (vgl. Abb. 6). Einige Epidermisreste bleiben bestehen, und zwar hauptsächlich in unmittelbarer Nähe eines Haarfollikels.

Bereits am 12. Tag ist die zugrunde gegangene Epidermis durch regeneriertes, stark verdicktes Epithel ersetzt. Es ist unterschiedlich dick und besitzt im Durchschnitt 5-6 Zellschichten. Die zellulären Elemente sind mäßig aufgequollen. Ebenso sind die Kerne geringgradig geschwollen, teilweise sind sie jedoch auch wieder pyknotisch. In diesem neugebildeten Epithel kommen ebenfalls noch relativ zahlreiche hydropisch geschwollene Zellen vor. Es besteht ferner eine leichte Hyperkeratose mit oft fetzig abgehobenem Horn. Diese nimmt in den folgenden Tagen stark zu. Die Keratohyalinschicht wird breiter und dichter. Die in ihr enthaltenen Körnchen werden gröber und besitzen sehr unregelmäßige Größe. - Die Epidermis verbreitert sich noch etwa bis zum 15. Tag (vgl. Abb. 7), nimmt anschließend aber wieder an Dicke ab. Dabei sendet die Epidermis teilweise zapfenartige Fortsätze in die Tiefe. Die Zellkerne schwellen stark an. Ihre Nucleolen sind wiederum vermehrt und deutlich vergrößert. Pyknotische Zellkerne kommen in ziemlich regelmäßigen Abständen vor. Die epidermalen Zellen sind insgesamt mäßig hydropisch geschwollen.

Im weiteren Verlauf bis zum 60. Tag sind keine wesentlichen Veränderungen mehr zu beobachten (vgl. Abb. 8). Die Schichtenzahl der Epidermis nähert sich allmählich wieder dem Normalwert von 2-3. Eine leichte Hyperkeratose bleibt bestehen. Die Keratohyalinschicht ist entsprechend stärker entwickelt. Insgesamt bleibt die Epidermis etwas gegenüber der Norm verdickt, auch die Zellkerne bleiben geringgradig geschwollen. Pyknosen werden dagegen im Laufe der Zeit immer seltener.

Die Haarfollikel zeigen wiederum in ihrem Reaktionsablauf große Ähnlichkeit mit den zellulären Alterationen in der Epidermis. Nach 24 Stunden besteht schon ein erhebliches Zell- und Kernödem mit sehr vielen dargestellten Nucleolen. Besonders an den Basalzellen und den Zellen der Keimschicht treten in den ersten Tagen gleichzeitig bereits verhältnismäßig zahlreiche Kernpyknosen auf. Die Aktivitätssteigerung der Haarfollikelzellen in Form der Schwellung und der verstärkten Durchstrukturierung hält etwa 3 Tage an, danach dominiert der Zellhydrops mit pyknotischen Kernen. Das Zytoplasma der Zellen des Haarbulbus verschmilzt zu einer klaren homogenen Masse. Die zugehörigen Zellkerne sind oft nur noch schattenhaft zu erkennen und verschwinden teilweise völlig. - Bereits in den ersten Tagen kann man ferner ein intensiv eosinophil gefärbtes parakeratotisches Material beobachten, welches im Zentralkanal dem zunehmend stark hydropisch gequollenen Haarschaft anliegt. Diese parakeratotische Umwandlung der inneren Wurzelscheide in tiefen Follikelabschnitten bildet sich vom 5. Tag an wieder zurück. Gleichzeitig wird in der Folgezeit zunehmend der gesamte Follikel atrophisch (vgl. Abb. 5). Dabei ist wiederum auffällig, daß sich die einzelnen Haarbälge in bezug auf die Intensität der degenerativen Prozesse oft recht deutlich voneinander unterscheiden. Häufig liegen nur noch Follikelreste mit sehr erheblichen regressiven Veränderungen in Form eines sehr starken Zellhydrops mit Kernpyknosen bzw. Kernpolymorphie im cutanen Bindegewebe. Dabei fehlt sehr oft der Zentralschaft. Die

Basalmembran verdickt sich kontinuierlich. Eine Unterscheidung zwischen innerer und äußerer Wurzelscheide ist in diesem Stadium oft nicht mehr möglich.

Erstmals am 30. Tag sieht man eine relativ kleine Zahl der Haarfollikel in regeneratorischer Aktivität. Sie besitzen sehr große aktive Basalzellen mit zahlreichen Mitosen in Bulbushöhe. Insgesamt erscheinen die Follikel etwas verkürzt. Vereinzelt noch vorkommende Kernpyknosen werden gegen Ende des 2. Monats immer seltener. In Richtung auf das Lumen entsteht wieder eine ziemlich dicke Parakeratoschicht durch entsprechende Umwandlung der inneren Wurzelscheide. Teilweise sieht man an einzelnen Follikeln die Bildung eines neuen Haares. - Ein sehr großer Teil der Haarbälge läßt dagegen keinerlei Regeneration erkennen, sondern geht unter Hinterlassung eines bindegewebigen Stranges völlig zugrunde (vgl. Abb. 8).

Die Pars papillaris des cutanen Bindegewebes ist nach 24 Stunden leicht ödematös aufgelockert (vgl. Abb. 4). Die Fibrozyten sind geringgradig angeschwollen, die kollagenen Fasern beginnen zu verquellen. Gleichzeitig besteht eine Hyperämie mit einigen perivasculär gelegenen Leukozyten und einer leichten Fibroblastenschwellung in Gefäßnähe. - Im Stratum reticulare ist die Faserverquellung bereits deutlich. Auch hier sind die Fibrozytenkerne etwas vergrößert. Dieses Bild bleibt im Corium bis zum 4. Tag in etwa konstant. - Die Subcutis ist ebenfalls leicht entzündlich verändert. Neben einer allgemeinen Hyperämie kommen einzelne Herde leukozytärer Infiltration vor. Die Lymphbahnen sind erweitert. Sämtliche Gefäßendothelien sind mittelgradig angeschwollen.

Nach 2 Tagen sind die Fibrozyten des Papillarkörpers stark vergrößert; sie bilden sich in den nächsten Tagen aber wieder langsam zurück. Die Faseraufquellung nimmt ständig zu. Vom 4. Tag an kann man eine erhebliche Verbreiterung und Verdichtung der Faserstruktur beobachten. Perivasculär und z.T. auch perifollikulär sieht man auch in der Folgezeit

relativ viele aktivierte Fibroblasten mit großen, hellen, gut durchstrukturierten Kernen. Vom gleichen Zeitpunkt an findet man die Kapillarendothelien leicht geschwollen vor. - In der Subcutis beginnt am 3. Tag eine leichte Faserverquellung, die Endothelien schwellen wieder ab, und die entzündliche Reaktion bildet sich langsam zurück. Die Wände der Arteriolen verquellen in ihren muskulären Bestandteilen, ebenso großenteils die sie umgebenden Basalmembranen.

Am 5. Tag tritt im Papillarkörper erneut ein allgemeines, leicht entzündliches Ödem auf, welches in leichter Form auch im Stratum reticulare zu beobachten ist. In zeitlicher Korrelation zur Epidermisatrophie sieht man am 7. Tag schwache herdförmige Zellinfiltrate. Am Rande unter dem noch verdickten Epithel bestehen dagegen oft recht erhebliche Infiltrate aus vorwiegend Lymphozyten, aber auch polymorphkernigen Leukozyten und Histiozyten. Fibroblasten kommen ebenfalls recht zahlreich vor. In diesem Stadium sind die Fibrozytenkerne erneut angeschwollen, ebenso die Endothelien der Kapillaren. Außerdem besteht eine geringe Hyperämie. - Die subcutanen Veränderungen bestehen am 5. Tag aus einem Ödem mit Faserverquellung, Fibrozytenvergrößerung und hyaliner Verquellung der Basalmembran und der muskulären Wandbestandteile der Arteriolen. Alle diese Erscheinungen sind nur relativ schwach ausgeprägt. Bis zum 7. Tag schwellen die Fibrozyten stärker an. Hinzu kommen zu diesem Zeitpunkt große herdförmige Entzündungen mit einem eiweißreichen Ödem und einem stärkeren zelligen Infiltrat. Auch Erythrozyten finden sich teilweise außerhalb der Gefäße im Gewebe. Außerdem bilden sich durch den beschleunigten Abbau der Fettzellen großherdige Lipophagengranulome (vgl. Abb. 6) mit zahlreichen Schaumzellen aus.

Die entzündliche Reaktion des Stratum papillare verschwindet bis zum 20. Tag allmählich wieder. Die Fibrozyten bleiben jedoch großenteils geschwollen. In der Umgebung der Haarfollikel kommen jetzt zahlreiche aktive Fibroblasten vor. Die Kollagenfasern sind verquollen und zerfallen teilweise. Die Kapillarendothelien bleiben vergrößert. Vom

15. Tag an ist eine zunehmende Sklerose in diesem Bindegewebsabschnitt festzustellen (vgl. Abb. 7). Gleichzeitig kommen von nun an auch regelmäßig einige Pyknosen an Fibrozytenkernen vor. - Das Stratum reticulare weist in diesem Stadium stark verquollene Fasern und in recht unterschiedlicher Weise angeschwollene Fibrozyten auf. Diese kehren jedoch bis zum 20. Tag insgesamt wieder zu ihrer Normalgröße zurück. Teilweise kommen auch vereinzelt eingestreute Leukozyten vor. - In der Subcutis entwickelt sich vom 9. Tag an eine stärkere Proliferation von Fibroblasten, von Endothelzellen und von Histozyten, die sich großenteils in Schaumzellen umwandeln. Die Lymphbahnen sind dabei auffallend weit gestellt. Die Kerne der Fibrozyten zeigen teils eine Aktivierung in Form einer Aufhellung und eines vermehrten Nucleolengehalts, teils aber auch eine Pyknose. Vom 12. Tag an bildet sich hier eine zunehmende Faserinduration aus (vgl. Abb. 7), welche herdförmigen Charakter besitzt und deshalb örtlich sehr unterschiedlich ausgeprägt ist. Insgesamt kommt es zu einer umfangreichen Kollagenfaserneubildung und zu einer weiteren perivasculären Fibroblastenproliferation. Die Aktivität der Fibrozyten geht vom 20. Tag an zurück, so daß die Zellen wieder überwiegend ihre normale Größe annehmen. Eine dichte Faserinduration bleibt jedoch bestehen.

Der Papillarkörper zeigt in der Zeitspanne vom 20.-60. Tag eine deutliche Sklerosierung mit meist regelrechten, nur vereinzelt noch leicht geschwollenen Fibrozyten. Teilweise bestehen immer noch einzelne Kernpyknosen. Die Zahl der Fibroblasten nimmt langsam ab. Teilweise kommen noch kleine Infiltrationsherde vor. - Die Faserverquellung im Stratum reticulare geht langsam zurück. Dagegen bildet sich allmählich eine leichte leukozytäre Infiltration aus.

Im Vergleich zu den bisher beschriebenen Dosisgruppen verläuft die epidermale Strahlenreaktion etwas heftiger. Einem anfänglichen Stadium gesteigerter Aktivität folgt bald wieder ein regressives, welches zu einer Epithelatrophie

führt. Der Zeitpunkt maximaler Degeneration ist hier bemerkenswerterweise um etwa 2 Tage gegenüber den bisherigen Beobachtungen zurückverlagert. Erstmalig nach einer Bestrahlung mit 6000R geht die Atrophie anschließend in eine Totalnekrose über. Die Epidermis stellt dabei großenteils nur eine schmale, homogene Schicht mit einzelnen hyperchromatischen Kernresten dar. Sie hebt sich stellenweise von der Unterlage ab und läßt andernorts durch völlige Auflösung kleine Erosionen entstehen. Interessanterweise bleiben einige kleine, offensichtlich resistentere Epithelbezirke von der totalen Nekrose verschont. Diese sind zwar erheblich degenerativ verändert, gehen aber nicht in völligen Zellenuntergang über. Wahrscheinlich spielen diese Epithelinseln für die Regeneration eine gewisse Rolle, wenn auch sicher nicht die entscheidende.

Die Neubildung der Epidermis geht sehr rasch vor sich und führt zu einer Hyperplasie, teilweise in Form einer reaktiven Akanthose. Relativ häufig beobachtet man dabei die Aussendung stummelförmiger Epithelzapfen in das papilläre Bindegewebe. Die zellulären Veränderungen in der regenerierten Epidermis ähneln weitgehend denen der primären Strahlenreaktion. Der wesentliche Unterschied liegt jedoch in der rege tätigen, funktionstüchtigen Basalschicht mit ihren palisadenartig angeordneten, großen Zellkernen. Aus dem Zustand des Stratum germinativum kann man in etwa eine Prognose für die weitere Entwicklung der Epidermis stellen. Die degenerative Komponente in den oberen Epithelschichten tritt allmählich zugunsten einer allgemeinen proliferativen Tätigkeit zurück. Letztere führt zu einer sehr starken Hyperkeratose. Die Epidermishyperplasie bildet sich zwar allmählich wieder weitgehend zurück, aber eine leichte Zell- und Kernschwellung deutet immer noch auf die durch die Bestrahlung bedingte geänderte Reaktionslage des Gewebes hin.

Die Veränderungen der Haarbälge weisen insgesamt weitgehende Analogie mit denen der Epidermis auf. Zunächst dominiert eine mittelgradige Funktionssteigerung der epithelialen Elemente in Form einer blassen Zell- und Kernschwellung.

Dabei entspricht der epidermalen Hyperkeratose in etwa die parakeratoseartige Homogenisierung der inneren Wurzelscheide bereits in tiefgelegenen Follikelabschnitten. - Im Haarbulbus beginnt jedoch sofort das degenerative Stadium, welches über eine Zellverschmelzung und einen vielgestaltigen Kernuntergang vielfach zu einem völligen Schwund der basalen Follikelbestandteile führt. Dieser bedingt zwangsläufig das Ausfallen des zugehörigen Haares. Die übrigen Follikelabschnitte atrophieren bald, teilweise kommt es sogar zu einer Obliteration der Lichtung. Dabei treten oft erhebliche Unterschiede in der Intensität der regressiven Vorgänge auf. - Die Regeneration zur Bildung eines neuen Haares setzt zu Beginn des 2. Monats an den wenigen überlebenden Haarbälgen ein. Die neuformierten Haarbulbi sind dahingehend außerordentlich aktiv. Auch an den Zellen der äußeren Wurzelscheide werden die degenerativen Zeichen vielfach durch progressive abgelöst. Die breite parakeratotische Schicht, die das Lumen begrenzt, ist dabei Ausdruck für die beschleunigte Proliferation bei gleichzeitiger Differenzierungshemmung.

Die bindegewebigen Veränderungen bestehen anfangs in einer leichten Entzündung des Papillarkörpers, die sich zur Zeit des Epidermisunterganges erheblich verstärkt. Die Aktivitätssteigerung der Fibrozyten verläuft wiederum in enger Anlehnung an die Vorgänge in der Epidermis in 2 Phasen. Die Neubildung von Fibroblasten ebenso wie die allmähliche Sklerosierung des Papillarkörpers ist gegenüber den niedrigeren Dosisgruppen deutlich verstärkt. Die Schwellung der Endothelzellen der Kapillaren ist wiederum nur vorübergehend zu beobachten. Degenerative Veränderungen der zellulären Bestandteile sieht man erst etwa vom 15. Tag an. Insgesamt gesehen sind die Pyknosen der Fibrozytenkerne zahlenmäßig recht unerheblich.

Das Stratum reticulare ist erstmals in stärkerem Maße an der Narbenreaktion mitbeteiligt. Die Fibrozyten sind im Laufe der ersten 20 Tage unterschiedlich stark geschwollen, insgesamt jedoch schwächer als im Papillarkörper. Allerdings ist hier kein deutlicher zweiphasiger Verlauf zu er-

kennen. Die Kollagenfasern sind zunächst erheblich verquollen, sie entquellen jedoch im Laufe des 2. Monats wieder langsam. Die entzündliche Reaktion des Stratum papillare scheint sich allmählich in das Stratum reticulare zu verlagern. Das hier vorherrschend polymorphkernig-leukozytäre Infiltrat ist jedoch wesentlich lockerer.

Das Entzündungsgeschehen der Subcutis ähnelt weitgehend dem des Papillarkörpers. Zwar kommen die hier lokalisierten proliferativen Veränderungen nur relativ langsam in Gang, sie sind dafür letztlich aber weitaus intensiver als im Stratum papillare und halten länger an. Degenerative Alterationen sieht man an den Fettzellen, die teilweise in Form von Schaumzellen abgebaut werden, an einzelnen Fibrozytenkernpyknosen sowie an den Gefäßen. Die Veränderungen an den Kapillaren sind im allgemeinen progressiv und meist reversibel; an den Arteriolen und kleineren Arterien treten jedoch großenteils regressive Veränderungen in Gestalt der Wand- und Basalmembranverquellung auf.

e) Hautveränderungen nach 7500R

Makroskopisch sieht man vom 5. Tag nach der Bestrahlung an eine stärkere Abschuppung an den betreffenden Hautabschnitten. Am 7. Tag treten epitheliolytische Veränderungen hinzu. Anschließend entwickelt sich rasch eine Epilation, die bereits am 20. Tag vollständig ist. Der runde Epilationsbezirk ist sehr scharf begrenzt und tritt in gleicher Weise auch auf der Rückseite der bestrahlten Extremität auf. Teilweise kann man im Laufe des 2. Monats bei einzelnen Tieren Pigmentverschiebungen beobachten.

Die Epidermis ist nach 24 Stunden bei normaler Schichtenzahl nur mäßig verdickt. Die Epithelzellen, besonders die der Basalschicht, sind großenteils hydropisch aufgequollen. Dabei sind die Zellkerne teilweise ebenfalls geschwollen, teilweise aber auch pyknotisch. Im Stratum germinativum kommen nur sehr wenige Mitosen vor. Gleichzeitig besteht

eine leichte lamelläre Hyperkeratose über einer grob verklumpten Keratohyalinschicht. - Am 2. Tag erscheint die Epidermis etwas schmäler als am 1., um dann am 3. Tag in eine leichte Hyperplasie überzugehen. Die Hyperkeratose ist jetzt verstärkt. Die Keratohyalinkörner sind nicht mehr so grobklumpig wie anfangs, sondern einheitlich mittelgroß. Die aus 5-6 Schichten bestehende Epidermis enthält in ihren oberen Abschnitten große, blasse, locker strukturierte Zellkerne in leicht hydropisch gequollenen Zellen. Im Gegensatz dazu sind die Kerne der basalen Schichten normal groß, jedoch leicht hyperchromatisch. Ferner kommen in der gesamten Epidermis einzelne diffus verstreute Pyknosen vor. Mitosen fehlen jetzt völlig.

Bis zum 5. Tag verdünnt sich das Oberflächenepithel sehr schnell bis zur völligen Atrophie. Es besteht dann nur noch aus durchschnittlich 2 Schichten. Zunächst steht noch ein regressiver Zellhydrops mit bizarr gestalteten Pyknosen im Vordergrund. Daneben kommen aber immer noch, besonders in der Basalschicht, einige große, nucleolenreiche Zellkerne vor. Die Keratohyalinschicht ist stellenweise lamellär aufgefächert. Im Stadium der totalen Atrophie (am 5. Tag) tritt eine verhältnismäßig kleine zentrale Erosion auf. Die angrenzenden Epidermisabschnitte bestehen aus schmalen, nekrobiotischen Zellen mit koaguliertem Zytoplasma und kleinen, länglichen hyperchromatischen Kernen. Die Keratohyalinschicht ist oftmals zusammen mit dem Horn abgehoben. Teilweise sieht man Zeichen einer Parakeratose. Die Hyperkeratose ist zu diesem Zeitpunkt noch sehr stark.

Die Regeneration der Epidermis entwickelt sich sehr rasch. Am 7. Tag sieht man ein neugebildetes, schmales Epithelband aus 4-5 Zellagen, welches sich bis zum 12. Tag auf 7-8 Schichten verdickt und teilweise eine reaktive Akanthose erkennen läßt. Die Zellkerne sind im allgemeinen groß und nur schwach strukturiert. In unregelmäßigen Abständen sind hydropisch geschwollene Zellen mit Kernpyknosen eingestreut. Die Keratohyalinschicht ist stark verbreitert. - Am 9. Tag bildet sich ein diffuser Zellhydrops aus.

Arealweise herrschen zu diesem Zeitpunkt pyknotisch geschrumpfte Zellkerne vor, in der Basalschicht sind sie jedoch selten. Am 12. Tag besitzen die Zellen fast durchweg wieder normale Größe, wodurch die Kerne wesentlich enger zusammenrücken. Diese sind jetzt klein, verhältnismäßig homogen und leicht hyperchromatisch. In der Basalschicht sind sie etwas größer als in den darübergelegenen Abschnitten und stehen außerdem dichter beieinander. Die basalen Hornschichten sind großenteils zu kompakten Massen zusammengesintert, während die übrigen Hornbestandteile fetzig abgehoben werden.

In der Folgezeit verdünnt sich die Epidermis allmählich wieder. Bis zum 60. Tag bildet sie sich auf durchschnittlich 4 Schichten zurück. Die Zellkerne erscheinen am 30. Tag nochmals groß und hell, jedoch nur schwach strukturiert. Die Basalzellen stehen palisadenartig nebeneinander. Pyknosen kommen nur noch relativ selten vor. - Gegen Ende des 2. Monats verdickt sich das Epithel wieder geringfügig durch eine leichte hydropische Schwellung. Die Keratohyalinschicht erreicht ihre maximale Ausdehnung am 30. Tag. Zu diesem Zeitpunkt ist sie wieder ausgesprochen grobklumpig. Anschließend bildet sie sich langsam zurück. Entsprechende leichte Schwankungen weist die lamelläre Hyperkeratose auf. Diese bleibt in leichter Form bis zum 60. Tag bestehen.

Die Haarfollikel weisen nach 24 Stunden in der äußeren Wurzelscheide blasse, geschwollene Zellen und entsprechende Kerne auf. An den Haarzwiebeln kommen sehr häufig bereits Kernpyknosen vor. Bis zum 3. Tag entwickelt sich in den basalen Follikelabschnitten ein starker, allgemeiner Zellhydrops mit pyknotisch geschrumpften Kernen. Während die meisten Haarfollikel in ihrer äußeren Wurzelscheide noch große, helle, teilweise proliferierte Zellkerne enthalten, weisen einige bereits atrophische Wandungen auf. Bis zum 5. Tag gehen dann allerdings sämtliche Follikel in eine progrediente Atrophie über. Die innere Wurzelscheide ist völlig homogenisiert und sehr schmal. In der äußeren Wur-

zelscheide kommen neben mittelgroßen, blassen Kernen verhältnismäßig viele Pyknosen vor. Die Haarbulbi gehen total zugrunde, so daß die Follikel insgesamt verkürzt erscheinen. Die Haarschäfte sind, wenn sie noch erhalten sind, erheblich aufgequollen. Teilweise sind die Lumina bereits obliteriert.

Am 5. Tag sind die Haarbälge im Zentrum des Bestrahlungsgebietes großenteils weitgehend geschwunden. In der Peripherie sieht man atrophische Reste von Follikeln mit sehr dünnen Wänden und kleinen hyperchromatischen Zellkernen. Bis zum 20. Tag kann man weiterhin verkürzte Haarfollikel in fortgeschrittenen Degenerationsstadien mit oft obliterierten Lichtungen beobachten. Arealweise fehlen sie völlig und lassen ihre ehemalige Existenz nur anhand eines bindegewebigen Stranges vermuten.

Am 30. Tag treten erstmals von Seiten der Epidermis Regenerationszeichen in Form von schmalen, kurzen Epithelzapfen auf. Entsprechend dem Oberflächenepithel besitzen diese leicht hydropisch geschwollene Zellen mit großen, nur gering durchstrukturierten Kernen. Bis zum 60. Tag sind die Regenerate länger geworden, jedoch erreichen sie nur knapp die Hälfte der ursprünglichen Follikellänge. Teilweise besitzen sie bereits Lumina. Man kann jetzt auch schon eine relativ breite innere Wurzelscheide mit großen, kompakten Zellkernen in der Huxleyschen Schicht von der äußeren abgrenzen. Besonders intensiv ist dabei die Neubildung von zahlreichen Talgdrüsen.

In der Pars papillaris des cutanen Bindegewebes sieht man nach 24 Stunden eine leichte ödematose Auflockerung sowie eine Hyperämie und eine beginnende Faserverquellung. Die Kapillarendothelien sind geringgradig geschwollen. Während das Stratum reticulare noch unauffällig ist, treten in der Subcutis bereits teilweise vergrößerte, blasse Fibrozyten und einige Fibroblasten auf. - Bis zum 3. Tag nimmt die Faserverquellung im Papillarkörper zu. Im Stratum reticulare tritt diese sofort in erheblichem Maße in Erscheinung.

Neben mittelgradig geschwollenen Fibrozyten und einigen perifollikulär gelegenen Fibroblasten kommen im Papillärkörper schon vereinzelt Pyknosen der Fibrozytenkerne vor. Außerdem sieht man leichte, herdförmige, lympho-histiozytäre Rundzelleninfiltrate mit nur wenigen polymorphkernigen Leukozyten. Ähnlich wie im Stratum reticulare sind auch in der Subcutis die Fibrozyten mäßig geschwollen. Die kollagenen Fasern sind hier jedoch nur wenig verquollen. Die Kapillarendothelien sind leicht vergrößert. Fibroblasten treten herdförmig gehäuft auf.

Vom 4. Tag an sind die Fasern im Papillarkörper nicht nur verquollen, sondern auch leicht vermehrt. Fibrozytenkernpyknosen kommen jetzt verhältnismäßig häufig vor. Besonders am 5. Tag treten diese unmittelbar unter der Erosionszone in allen mesenchymalen Abschnitten gehäuft auf. - Rundzelleninfiltrate sind geringer geworden und jetzt mehr diffus verteilt. - In der Subcutis sind die Fibrozyten nun stark geschwollen. Außerdem sieht man größere Lipophagengranulome bei gleichzeitigem allmählichem Fettschwund und einige herdförmige Fibroblastenproliferationen.

Die Verquellung der Kollagenfasern im Papillarkörper nimmt bis zum 9. Tag ab, um anschließend wiederum stark zuzunehmen. Ebenso geht die Schwellung der Fibrozyten zurück. Die Kapillarendothelien bleiben dagegen vergrößert. Fibroblasten sieht man jetzt seltener. - Im Stratum reticulare bleibt die starke Faserverquellung bestehen. Hier sind die Fibrozyten teilweise geschwollen, selten pyknotisch, aber im allgemeinen unauffällig. - In der Subcutis treten zwischen dem 7. und 9. Tag in vermehrtem Umfang Schaumzellen auf. Gleichzeitig schwinden die Fettzellen mehr und mehr. Die Neubildung von Fibroblasten geht zurück. An den Wänden der Arteriolen sieht man oftmals eine Verquellung der Muscularis. Die Endothelzellen der Kapillaren sind im allgemeinen wieder unauffällig.

Die Cutis erleidet insgesamt bis zum 15. Tag eine leichte Atrophie, die aber im Laufe des 2. Monats wieder ausgeglichen wird. Im Papillarkörper verquellen die Kollagenfasern erneut sehr stark. Außerdem sind sie jetzt deutlich ver-

mehrt. Die Fibrozytenkerne sind ebenso wie im Stratum reticulare klein, teilweise sogar pyknotisch. Herdförmige starke zellige Infiltrate lassen mitunter Einwanderungen von Leukozyten in die Epidermis erkennen. - Auch im Stratum reticulare sieht man vereinzelte Infiltrationsherde um erweiterte Gefäße mit leicht geschwollenen Endothelkernen. Die stark verquollenen Fasern sind großenteils durch ein interstitielles Ödem auseinandergedrängt. - In der Subcutis sind die Fasern stark vermehrt. Fibroblasten sowie geschwollene Fibrozyten kommen noch häufig vor.

In der weiteren Entwicklung vom 20. bis 60. Tag geht die Faserverquellung in allen Bindegewebsabschnitten allmählich, jedoch nicht völlig zurück. Der Papillarkörper ist deutlich sklerosiert. Die Zellinfiltrate verschwinden hier langsam, wobei einige kleine Herde zurückbleiben.
Die Fibrozytenkerne bleiben bis zum 20. Tag einschließlich klein und leicht hyperchromatisch, um anschließend wieder weitgehend normale Größe und Färbbarkeit anzunehmen. Die Endothelschwellung bildet sich im Laufe des 2. Monats zurück. - Im Stratum reticulare bleibt außer einer leichten Faserverquellung keine wesentliche Veränderung bestehen. - Die Subcutis weist am 20. Tag noch einige Lipophagengranulome sowie eine fibroblastische Proliferation auf.
In der Folgezeit sind die Fettzellen größtenteils zugunsten neugebildeten Fasergewebes geschwunden. Die Kollagenfasern sind leicht gewellt und streng parallel zur Oberfläche angeordnet. Teilweise treten noch manchmal vereinzelt zellige Infiltrate auf, in denen Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen vorherrschen. Die Kapillarendothelien sind im allgemeinen wieder unauffällig. Die Wände der kleinen muskulären Arterien sind jedoch häufig stärker verquollen, ebenso die zugehörigen Basalmembranen.

Im Gesamtüberblick erkennt man im Vergleich zu den niedrigeren Dosisgruppen wiederum eine etwas heftigere Reaktion. Der Epidermisuntergang und die anschließende Neubildung erfolgen jeweils etwa 2-4 Tage früher als nach einer Bestrahlung mit 6000R. - Einem primären Stadium der allgemeinen leichten Aktivitätssteigerung, das zunächst abzu-

klingen scheint, folgt am 3. Tag ein erneuter Schub recht erheblicher zellulärer Funktionssteigerung, die an den großen blassen, nucleolenreichen Zellkernen, der vermehrten Schichtenzahl und der starken Hyperkeratose zu erkennen ist. Anschließend setzt aber sehr schnell von der Basis her die Atrophie der Epidermis ein. Die hydropische Nekrobiose geht dabei rasch in eine Koagulationsnekrose über. Der Epithelverband geht insgesamt zugrunde. Er hebt sich von der Unterlage ab und löst sich stellenweise auf, wodurch kleine Erosionen entstehen. Im Gegensatz zu der mit 6000R bestrahlten Tiergruppe sind hier keine Inseln überlebender Zellen mehr festzustellen. - Die Neubildung beginnt wiederum fast unmittelbar nach der totalen Destruktion. Das zunächst noch schmale Epithel verdickt sich zusehends, so daß die Regeneration schließlich erheblich über das Ziel hinausschießt und teilweise zu einer reaktiven Akanthose führt. Dementsprechend zeigen die zellulären Bestandteile starke Aktivitätszeichen. Die zunächst noch recht zahlreichen degenerativen Zellveränderungen verlieren sich in der Folgezeit allmählich wieder. Ebenso bildet sich die Epidermishyperplasie langsam, jedoch nicht völlig zurück. Die Zellen nehmen fast durchweg ihr normales Aussehen wieder an.

Die Haarfollikel machen anfangs wieder einen ähnlichen Entwicklungszyklus durch wie die Epidermis. Nach einem Aktivierungsstadium als Primärreaktion setzen sich sehr schnell die regressiven Veränderungen durch und lassen die Haarbälge sehr stark atrophieren und schließlich völlig zugrunde gehen. Die Haarbulbi schwinden dabei weitaus am raschesten. Hier steht auch von Anfang an die Degeneration im Vordergrund. Auffällig ist wiederum die Tatsache, daß man oft sehr unterschiedliche Regressionsstadien an den Follikeln eines Präparates beobachten kann, was durch die verschiedenen, gleichzeitig bestehenden Wachstumsphasen der einzelnen Haarfollikel erklärt wird.

Erstmalig gehen bei der Dosis von 7500R alle Haarbälge ausnahmslos zugrunde. Etwas später als bei den übrigen Dosisgruppen setzt die Regeneration ein, und zwar in Form von

epithelialen Zapfen, die in den Papillarkörper und schließlich auch in das Stratum reticulare eindringen. Gegen Ende des 2. Monats entstehen bereits vereinzelt Lumina, und man kann teilweise schon eine neue Haarbildung beobachten. Auffällig ist dabei die besonders starke Regenerationskraft in Richtung auf die Neubildung von Talgdrüsen.

Im Papillarkörper treten die Aktivierungszeichen in Form einer Fibrozytenschwellung nur noch innerhalb der 1. Woche auf. Die Neubildung von Fibroblasten kann man dagegen wesentlich länger beobachten, wenn diese auch später geringer wird. Trotzdem vermehren sich die Kollagenfasern des Papillarkörpers insgesamt erheblich, so daß man von einer Sklerosierung sprechen kann. Bereits in den ersten Tagen spielen sich in dieser Dosisgruppe gleichzeitig an zahlreichen Fibrozyten regressive Vorgänge ab. Die verkleinerten, hyperchromatischen, teilweise auch pyknotischen Kerne bestimmen sogar in der Zeit vom 9.-20. Tag das Bild. Die entzündliche Reaktion ist insgesamt nur verhältnismäßig schwach ausgeprägt. Sie verläuft leicht wellenförmig mit den Maxima am 3. und 15. Tag. Die zweite Phase ist wesentlich stärker und führt teilweise zur Einwanderung von Leukozyten in die Epidermis. Die Schwellung der kapillären Endothelzellen bildet sich zwar im Laufe des 2. Monats zurück, sie besteht aber länger als nach geringerer Dosierung.

Die Veränderungen im Stratum reticulare sind infolge des hier bedeutend langsameren Stoffwechsels gegenüber dem Papillarkörper geringer. Eine leichte Fibrozytenschwellung in der 1. Woche wird von einer Phase allgemeiner leichter Degeneration mit jedoch nur vereinzelten Kernpyknosen abgelöst. Die sich dadurch entwickelnde leichte Cutisatrophie gleicht sich im 2. Monat wieder völlig aus. Außerdem sieht man eine allerdings nur geringfügige entzündliche Mitbeteiligung des Stratum reticulare.

Die Subcutis reagiert nach Bestrahlung mit 7500R direkter auf die Bestrahlung als in den bisher beschriebenen Versuchen. Die Primärveränderungen sind jedoch nicht so auf-

fällig wie im Papillarkörper. Dafür ist aber eine kontinuierliche Progredienz der Reaktion in bezug auf eine Faserinduration zu beobachten. Hierfür spielen die Umwandlung des Fettgewebes in faserbildendes Bindegewebe und die Funktionssteigerung des kollagenen Bindegewebes eine Rolle. Die gesteigerte zelluläre Aktivität in Form von Fibrozytenschwellung und Fibroblastenneubildung läßt erst jenseits des 20. Tages nach. Die Faserverquellung und die entzündliche Reaktion ist wesentlich schwächer als im Papillarkörper. Degenerative Erscheinungen treten an den Bindegewebszellen nur ganz vereinzelt auf, deutlicher jedoch an den Fettzellen und den Gefäßen, vor allem an den kleinen muskulären Arterien und den Arteriolen, seltener an den Venolen.

f) Hautveränderungen nach 9000R

Die ersten makroskopischen Veränderungen treten nach 4 Tagen in Gestalt einer Hautrötung und einer Abschuppung auf. Bereits am 5. Tag setzt die Epilation in stärkerem Maße ein. Diese entwickelt sich rasch bis zur Vollständigkeit, so daß vom 20. Tag an konstant ein wie ausgestanzt wirkender Epilationsbezirk festzustellen ist. In diesen Fällen besteht eine gleich große, haarlose Stelle an der Rückseite des Oberschenkels, welche dem Austrittsfeld der Gammastrahlung entspricht. Die komplette Epilation ist bei den meister Tieren mit einer stärkeren Abschuppung verbunden.

Histologisch ist die Epidermis nach 24 Stunden schon stark verdickt (vgl. Abb. 9). Sie baut sich aus 3-5 Zellagen auf. Die Epithelzellen sind diffus hydropisch geschwollen. Die Zellkerne sind nur teilweise vergrößert, sind blaß und besitzen deutlich dargestellte Nucleolen. Überwiegend kommen bereits Pyknosen vor, darunter ausgesprochene Siegelringformationen. Die Keratohyalinschicht ist verbreitert, grobklumpig und stärker aufgelockert. Die Hornschicht weist

eine leichte lamelläre Hyperkeratose auf. Diese bildet sich in den folgenden Tagen wieder etwas zurück. Dabei tritt vorübergehend eine Versinterung der basalen Lamellen auf. Das Stratum granulosum ist jetzt mittelkörnig, wobei die einzelnen Körnchen gleichmäßiger verteilt sind als zu Anfang. - Die Epidermiszellen sind im gleichen Zeitraum stark degenerativ verändert. Die Schichtenzahl bleibt zunächst noch konstant (3-5). Neben einem starken Zellhydrops mit abnorm geformten Pyknosen, Siegelringzellen und größeren, teils homogenisierten, hyperchromatischen Zellkernen kommen einzelne syncytiale Plasmaverbände ohne Kerne vor. In der Basalschicht treten nur vereinzelt eosinophile Koagulationsnekrobiosen auf.

Am 3. Tag besteht das einheitliche Bild einer allgemein starken hydropischen Nekrobiose (vgl. Abb. 10). Die gesamte Epidermis besteht aus hydropischen Zellen mit verschiedenartig geformten pyknotischen Kernen. Herdförmig kommen in der Basalschicht noch leicht geschwollene, aber schwach strukturierte Kerne vor. - Am 4. Tag ist die Epidermis bei 3-4 Zellagen wieder etwas dünner. Vielfach besteht eine eosinophile Kondensation des Zytoplasma. Der Zellhydrops ist schwächer geworden. An Kernveränderungen dominiert jetzt die Aufblähung mit der Tendenz zur Karyolyse. Pyknosen kommen nur herdförmig gehäuft vor. Die Keratohyalinschicht ist wie nach 24 Stunden wieder breit und großklumpig bei entsprechender Hyperkeratose.

Der Prozeß zeigt am 5. Tag eine deutliche Segmentierung. Im Zentrum besteht ein schmaler, muldenartig einbezogener Bezirk mit parakeratotischen Elementen, vereinzelten Pyknosen und zahlreichen Karyolysen, dazwischen aber auch noch mit einigen geblähten granulierten Kernen (vgl. Abb. 11). Dieser Abschnitt der Epidermis ist teilweise von der Unterlage abgehoben (vgl. Abb. 12). Am Rande besteht wiederum ein regressiver Zellhydrops mit den oben beschriebenen Attributen.

Am 7. Tag bildet sich erstmals eine kleine, zentral gelegene Erosion aus. Ferner sieht man jetzt manchmal eine gro-

ße, intrapidermal gelegene, eitergefüllte Blase. Unmittelbar neben dem Epidermisdefekt sind die Basalzellen hydropisch und vacuolig aufgetrieben. Die darüberliegenden Schichten weisen teilweise eine reticuläre Struktur auf. Die Zellen sind durch ein interzelluläres Ödem, welches Leukozyten enthält, auseinandergedrängt. Die mittelkörnige Keratohyalinschicht ist leicht verdickt, die Hornschicht basal zusammengesintert. - Der zentrale Defekt besteht noch über den 9. Tag hinaus und ist erst am 12. Tag durch einen Epithelverband aus zusammengebackenen, koagulierten Zellen überdeckt. Am Rande des Defektes besteht weiterhin eine parakeratotische Nekrobiose. Die Hornmassen sind vermehrt kondensiert und teilweise blasig, teilweise kompakt strukturiert. Die Keratohyalinkörnchen sind reduziert. Die Basalschicht der Epidermis fehlt oft. Die erhaltenen Basalzellen sind stark geschwollen. Teilweise kommt es zur Abhebung des mit zahlreichen Pyknosen durchsetzten nekrobiotischen Epithels (vgl. Abb. 13).

Die am 12. Tag neugebildete zentrale epidermale Schicht wird seitlich von hydropischen Zellen mit meist homogenisierten, teils aber auch fein granulierten oder pyknotischen Kernen begrenzt. Die periphere Epidermis ist insgesamt wieder stärker verdickt und baut sich aus durchschnittlich 4-6 Schichten auf. - Vom 15. Tag an verwischen sich die unterschiedlichen Ausprägungen der epidermalen Veränderungen wieder. Das Oberflächenepithel verbreitert sich insgesamt sehr stark in Form einer reaktiven Akanthose. (vgl. Abb. 14). Es besitzt stellenweise sogar 10 Zellagen. Die Keratohyalinschicht ist jetzt in feingranulierter Form sehr stark ausgebildet. Entsprechend sieht man eine stärkere Hyperkeratose. Es besteht wiederum ein allgemeiner Zellhydrops mit oft bizarr gestalteten Zellkernen. Die Basalzellen jedoch sind groß und palisadenartig angeordnet. Ihre Kerne sind gut durchstrukturiert (vgl. Abb. 15). In der weiteren Entwicklung der Epidermis zeigt sich eine allmähliche Abnahme der Pyknosehäufigkeit zugunsten von großen, feingranulierten Kernen. Der allgemeine Zellhydrops bleibt zwar bis zum 60. Tag bestehen, nimmt aber

langsam an Intensität ab. Die Gesamtepidermis bleibt erheblich verdickt bei einer durchschnittlichen Schichtenzahl von 5-8 (vgl. Abb. 16). Die Hornschicht ist in dieser späten Phase eher etwas vermindert und häufig verquollen. Die Keratohyalinschicht besitzt bis etwa zum 30. Tag noch eine vermehrte, feine Körnelung, welche später ebenso wie das Stratum corneum leicht reduziert erscheint.

Die Haarfollikel gehen einem raschen Untergang entgegen. Zunächst sind im Laufe des 1. Tages die Zellen der äußeren Wurzelscheide angeschwollen. Die Kerne sind dabei meistens vergrößert, teilweise weisen sie aber auch bereits Pyknosen auf. - Am 2. Tag tritt ein stärkerer Zellhydrops mit zahlreichen Kernschrumpfungen in den epithelialen Zellen des Haarbulbus hinzu. Die innere Wurzelscheide ist schon in tiefen Abschnitten koagulationsnekrotisch, d.h. ihre Zellen sind zu einer homogenen Schicht mit kleinen, hyperchromatischen Kernresten umgestaltet. - In den folgenden Tagen nehmen die genannten Veränderungen rasch an Intensität zu. Die geschwollenen epithelialen Zellen mit den großen, hellen Kernen werden seltener und in der Struktur homogener. Bizarr gestaltete Pyknosen kommen häufiger vor. Die Follikelwand unterliegt einer deutlichen Atrophie, von der vor allem die innere Wurzelscheide betroffen ist. Die Lichtung ist dabei meistens weit und leer. Teilweise ist sogar eine Koagulationsnekrose in der äußeren Wurzelscheide zu beobachten.

Schließlich kommen vom 5.-9. Tag nur noch Reste verkümmerter Follikel vor (vgl. Abb. 13). Die Haarzwiebeln sind häufig bereits völlig verschwunden. Die äußere Epithelumhüllung ist meistens noch erhalten in Form von hydropisch geschwollenen Zellen mit unregelmäßig großen, leicht geblähten, jedoch nicht völlig homogenisierten Kernen. Vereinzelt sieht man auch Koagulationsnekrosen und Siegelringzellen. Haarschäfte sind zu diesem Zeitpunkt kaum noch vorhanden. Ein völliger Schwund der Haarfollikel bzw.

unscheinbare Reste mit verwaschener Struktur treten bis zum 12. Tag auf, jedoch nur in der relativ schmalen zentralen Zone unter dem dünnen koagulationsnekrotischen Epithel. Am Rande sieht man wiederum atrophische Follikel mit unterschiedlich starken regressiven Zell- und Kernveränderungen, wie sie bereits am 5. Tag zu beobachten waren. Diese gehen schließlich ebenfalls zugrunde.

Am 30. Tag tritt erstmals eine Regeneration der untergegangenen Haarfollikel auf. Die Epidermis sendet relativ wenige, plumpe, stumpfkegelig auslaufende Epithelzapfen ins Corium. Die darin enthaltenen Zellen besitzen ein dichtes, feingranuliertes Zytoplasma, welches nur vereinzelt hydropisch aufgequollen ist. Ebenso sind Kernhydrops und Kernpyknosen in diesen epithelialen Neubildungen selten anzutreffen. Im Durchschnitt sind die Kerne vergrößert und aufgehellt, besonders in der Basalschicht. Bis zum 60. Tag erreichen diese Regenerate kaum die Hälfte der ursprünglichen Haarbalglänge. Von einer beginnenden Haarbildung ist bis zu diesem Zeitpunkt noch nichts zu erkennen.

Das cutane Bindegewebe weist nach 24 Stunden ein entzündliches Ödem mit leichter Hyperämie auf (vgl. Abb. 9). Dabei überwiegen im diffus verstreuten Infiltrat des Stratum papillare die Lymphozyten und Histiozyten. Mastzellen und Fibroblasten kommen nur vereinzelt vor. Unter den wenigen polymorphkernigen Leukozyten befinden sich verhältnismäßig viele eosinophile. Die zelluläre Zusammensetzung ist im Stratum reticulare ähnlich. Hier trifft man bereits einzelne Fibrozyten und Fibroblasten mit geschwollenen Kernen an. Die Subcutis ist ebenfalls, wenn auch leichter ödematös und entzündlich infiltriert. Hier kommen eosinophile Leukozyten besonders häufig vor. Einzelne Fibrozyten sind geschwollen, einige auch bereits pyknotisch. Etwas stärker vergrößerte Fibroblasten treten relativ selten auf. Die Lymphbahnen und Kapillaren sind erweitert, die Endothelien leicht geschwollen.

In den folgenden beiden Tagen bildet sich das entzündliche

Ödem rasch zurück. Nur herdförmig bleiben einige Histiozyten und Leukozyten zurück. Die kollagenen Fasern erscheinen jetzt in allen Schichten verquollen, im Papillarkörper auch vermehrt. Die Fibrozyten besitzen am 2. Tag im allgemeinen kleine, dunkle Kerne. Nur vereinzelt kommen auch Kernschwellungen vor. - Die Subcutis zeigt außer einer leichten Faserverquellung und -vermehrung eine Kondensation der homogenen Zwischensubstanz. Die Fibrozytenschwellung hat zugenommen. Fibroblasten sind noch relativ selten. - Der 3. Tag bringt einen ersten Höhepunkt in bezug auf die Faseraufquellung. Im Papillarkörper sind die faserigen Strukturen sehr dicht gepackt, verbreitert und stark verquollen. Die Fibrozytenkerne sind vergrößert und aufgelockert. Sie besitzen noch eine feine Granulierung. - Im Stratum reticulare ist die Zellschwellung etwas geringer, aber auch hier sind die Fasern erheblich aufgequollen. Die Subcutis zeigt neben diesen Veränderungen eine Zunahme der Kondensation der homogenen Zwischensubstanz und eine stärkere leukozytäre Infiltration mit zahlreichen Eosinophilen. Die Kapillarendothelien sind geringgradig vergrößert. Die Kerne sind dabei hyperchromatisch.

Am 4. Tage gehen die Veränderungen insgesamt leicht zurück. Allerdings erscheinen im Papillarkörper und in der Subcutis etwas häufiger Pyknosen der Fibrozytenkerne. - Am 5. Tag kehrt die entzündliche Infiltration im Papillarkörper zurück. Im Vordergrund stehen wiederum Rundzellen lymphoider Natur; ferner kommen polymorphkernige Leukozyten und Mastzellen vor. Die Fibrozytenkerne sind mittelgroß, teilweise auch stärker geschwollen. Die Fasern sind beträchtlich verquollen. - In deutlichem Gegensatz dazu fehlt die Faseraufquellung im Stratum reticulare fast völlig. Ebenso sind hier die Fibrozyten wieder unauffällig. In der Subcutis sind die Kollagenfasern leicht vermehrt. Leukozyten, Histiozyten und teilweise einige Fibroblasten treten herdförmig etwas gehäuft auf.

Die weitere Entwicklung bis zum 9. Tag zeigt keine wesentlichen Veränderungen dieses Zustands. Das entzündliche Ödem ist im Bereich der zentralen Erosion verstärkt. Die Faser-

verquellung ist im allgemeinen mittelgradig, im Stratum reticulare jetzt wieder stärker als im Papillarkörper. Die Fibrozyten sind fast durchweg klein und leicht hyperchromatisch. - Die Subcutis enthält weiterhin bis zum 7. Tag ein stärkeres entzündliches Ödem, welches sich aber in den folgenden Tagen langsam zurückbildet. Besonders in unmittelbarer Gefäßnähe liegen zahlreiche Leukozyten und Histiozyten (vgl. Abb. 14). Die Kollagenfasern sind deutlich vermehrt. Ferner kommen vielfach gewucherte Fibroblasten vor. Regelmäßig sieht man auch Lipophagengranulome unterschiedlicher Größe. Die Wände der kleinen Arterien sowie die Basalmembranen der zugehörigen Venen sind oft stark verquollen.

Das Ödem des Papillarkörpers besteht etwa bis zum 30. Tag. Die Faserverquellung geht in dieser Zeit mehr und mehr zurück. Die Fasern sind insgesamt vermehrt und verdichtet, so daß man von einer Sklerosierung sprechen kann (vgl. Abb. 16). Die Kerne der Fibrozyten schwellen bis zum 15. Tag stark an, um später wieder ihre Normalgröße anzunehmen. Fibroblasten kommen in verhältnismäßig großer Zahl vor, besonders in der Umgebung der Gefäße. Im gesamten folgenden Beobachtungszeitraum bleiben lokal unterschiedlich starke, entzündliche Herde mit vorwiegend lympho- und histiozytärer Infiltration bestehen. Die wenigen vorkommenden Granulozyten befinden sich oftmals im Untergang.

Das Stratum reticulare enthält bis zum 20. Tag breite, kondensierte Fasern. Die Fibrozyten sind allgemein nur leicht vergrößert. Teilweise kommen einige Fibroblasten vor. Am 15. Tag tritt eine stärkere zellige Infiltration von der Subcutis her hinzu. Am 30. Tag sind die breiten Kollagenfasern vielfach lamellär dissoziiert. Fibrozytenkernpyknosen sind jetzt relativ häufig. Im subcutisnahen Abschnitt besteht eine starke Fibroblastenproliferation. - Im folgenden Monat verdichten sich die Fasern großenteils wieder. Die zelligen Infiltrate bleiben bestehen. Die Gefäße zeigen erstmals am 45. Tag eine Endothelschwellung sowie eine leichte Verquellung der Basalmembran. Die Fibrozytenkerne sind immer noch teilweise pyknotisch. Insgesamt

ist das Stratum reticulare am 60. Tag im Zentrum leicht atrophisch; am Rande dagegen sind die Fasern geringgradig vermehrt.

Die Subcutis weist bis zum 60. Tag ein Ödem mit starker entzündlicher Zellinfiltration auf. Ferner sind die Fasern erheblich vermehrt und leicht verquollen. Neben einzelnen Fibroblastenproliferationen kann man herdförmige Schaumzellbildungen und weitgehenden Fettzellschwund beobachten. Die Gefäße zeigen am 60. Tag stärkere Veränderungen. Den Lymphbahnen fehlt teilweise ein Endothelbesatz. Die Endothelien sind besonders an den Arteriolen blasig aufgetrieben; teilweise bestehen auch hier kleine Endotheldefekte. Die Muscularis ist oft erheblich verquollen. Die kleinen Venen sind hydropisch geschwollen und besitzen aufgequollene Basalmembranen.

Insgesamt betrachtet unterscheiden sich die histologischen Vorgänge in der Epidermis von den niedrigeren Dosisgruppen durch die Vielgestaltigkeit der degenerativen Veränderungen sowie durch die andersartige regeneratorische Leistung deutlich. Konstant bleibt jedoch die anfängliche leichte Aktivitätssteigerung, die allerdings nur sehr kurz besteht, sowie der Zeitraum bis zum Auftreten der Totalnekrose. - Die beschriebenen regressiven zellulären Alterationen sind innerhalb desselben Präparates außerordentlich vielgestaltig. Im Zeitraum vom 5.-15. Tag sieht man in einem relativ kleinen zentralen Bezirk eine wesentlich weiter fortgeschrittene Degeneration als in der Peripherie, was durch eine Ernährungsstörung erklärt werden könnte, die sich natürlich im Zentrum eines gleichmäßig strahlenbelasteten Gebietes am deutlichsten auswirken muß. Die Erosionen bleiben erheblich länger bestehen als nach 7500R, nämlich fast eine ganze Woche. Die durch die verzögert einsetzende Regeneration neugebildete Epidermis fällt in einem kleinen zentralen Bezirk erneut einer Atrophie anheim. Die peripher gelegene, regenerierte Epidermis ist dagegen hyperplastisch und sieht ähnlich aus wie das neugebildete Oberflächenepi-

thel nach einer Bestrahlung mit 6000 bzw. 7500R. Die segmentalen Unterschiede verwischen sich dann in der Folgezeit und machen einer diffusen, exzessiven Hyperplasie Platz. Die Basalzellen weisen dabei alle Kriterien einer erheblich gesteigerten Funktion auf. Die oberen Schichten sind dagegen sehr häufig mit Kernpyknosen durchsetzt, was auf ein unterschwelliges Weiterwirken des Strahleninsults hinweist.

Eine allgemeine leichte hydropische Schwellung sowie eine reaktive Akanthose vervollständigen das Bild einer überschießenden Regeneration. Die Hyperplasie bleibt bis über den 60. Tag hinaus bestehen.

Die regressiven Veränderungen an den Haarfollikeln nehmen im wesentlichen wieder den gleichen Verlauf. Nach einer kurzfristigen, anfänglichen Aktivitätssteigerung - besonders an den basalen Zellen der äußeren Wurzelscheide zu beobachten - kommt es rasch zu einer Atrophie und in der Folgezeit zu einem völligen Schwund der Haarbälge. - Wie bei den nächstniederen Dosisgruppen setzt die Zapfenbildung durch die Epidermis wiederum am 30. Tag ein. Die zunächst stummelartigen Fortsätze wachsen nur langsam in die Tiefe. Sie enthalten in der Hauptsache große, gut durchstrukturierte Zellkerne und durchschnittlich weniger degenerative Erscheinungen als das Oberflächenepithel selber. Die Regenerationskraft ist also im allgemeinen erhalten geblieben, wenn auch die Neubildung verzögert verläuft.

Die mesenchymale Reaktion zeigt im Papillarkörper als Primärereignis eine starke Entzündung. Diese klingt jedoch rasch wieder weitgehend ab. Es kommen in der Folgezeit nebeneinander progressive Veränderungen in Form von Fibrozytenschwellung, Faserneubildung und Fibroplastenproliferation sowie regressive Veränderungen in Gestalt der erheblichen Faseraufquellung und der Fibrozytendegeneration bis zur Kernpyknose vor. Dabei dominiert zunächst die degenerative, später die progressive Komponente. - Die entzündliche Reaktion erfährt einen neuen heftigen Schub zum Zeitpunkt der Epidermiszerstörung, besonders unter den Erosionsstellen. In zeitlicher Korrelation zur Hyperplasie des

Oberflächenepithels setzt im Papillarkörper eine vermehrte zelluläre Aktivität und eine gesteigerte Fibroblastenbildung ein, so daß sich eine erhebliche Sklerosierung entwickelt. - Die Gefäßendothelien sind nur vorübergehend geschwollen.

Das Stratum reticulare ist jetzt in stärkerem Maße als bei niedrigeren Dosisgruppen mitbeteiligt. Es weist bereits eine deutliche Frühreaktion auf, nämlich eine leichte allgemeine Fibrozytenschwellung und eine stärkere Faserverquellung im Rahmen eines diffusen entzündlichen Ödems. Die zelluläre Infiltration tritt nun jeweils gleichzeitig mit der des Papillarkörpers auf. Bemerkenswerterweise fehlen in dieser Schicht auffällige Veränderungen zur Zeit der Epidermisdestruktion. Die Fibrozyten befinden sich gerade in einer Übergangsphase zu einem vornehmlich degenerativen Stadium, welches im Laufe des 2. Monats zu einer leichten Cutisatrophie führt. Reaktiv kommt es dann in der Spätphase zur Neubildung zahlreicher Fibroblasten. Die Gefäßbeteiligung ist insgesamt weniger eindrucksvoll.

In der Subcutis beginnen die Veränderungen mit einer Entzündung, die sich später verstärkt und während des gesamten Beobachtungsraumes besteht, sowie mit degenerativen Prozessen an den Fibrozyten, den kollagenen Fasern und der homogenen Zwischensubstanz. Später treten auch regressive Vorgänge an den Gefäßen auf. - Das Fettgewebe verschwindet fast völlig und wandelt sich großenteils über Lipophagengranulome in faserbildendes Bindegewebe um. Im weiteren Verlauf treten proliferative Erscheinungen mit einer stärkeren Faserneubildung hinzu, so daß insgesamt eine erhebliche Faserinduration resultiert. - Besonders zu beachten sind die starken Gefäßveränderungen, die sich langsam, aber kontinuierlich entwickeln und im Vergleich zu 7500R deutlich zugenommen haben.

V. Zusammenfassende und vergleichende Beurteilung der Versuchsergebnisse

Die oben beschriebenen histologischen Reaktionsabläufe lassen insgesamt, wenn man von gewissen individuellen Schwankungen absieht, eine deutliche Regelmäßigkeit des zeitlichen Verlaufs und eine weitgehende Dosisabhängigkeit der Veränderungen erkennen. Zunächst bieten jeweils die epithelialen Alterationen, sowohl an der Epidermis als auch an den Haarfollikeln, die auffälligsten morphologischen Befunde. Durchweg sind die entsprechenden Zellen anfänglich in ihrer Stoffwechselaktivität unterschiedlich stark gesteigert. Mit zunehmender Dosis setzen sich dann jedoch immer früher die regressiven Vorgänge durch. Hauptsächlich an der Haarzwiebel überwiegt bei höherer Dosierung schließlich von Anfang an die degenerative Komponente, weil diese Zellen infolge ihrer ausgesprochen starken proliferativen Tätigkeit besonders strahlenempfindlich sind. Die genannten degenerativen Veränderungen führen in sämtlichen Dosisgruppen zur Entwicklung einer progredienten Epidermisatrophie, die für alle Dosierungen keine großen zeitlichen Abweichungen aufweist. Nach einer Bestrahlung von 1500R erreicht diese bereits wegen ihrer relativen Geringfügigkeit nach 4 Tagen, in den übrigen Fällen jeweils etwa nach 7 Tagen ihr Maximum. Die Dosis von 6000R stellt insofern einen Einschnitt im Verlauf dieser degenerativen Reaktion dar, als hier erstmals - ebenso wie in den höheren Dosisgruppen - totale Epidermisauflösungen mit Ausbildung von Erosionen vorkommen. - Die anschließende Regeneration setzt stets fast unmittelbar nach Erreichen des in jeder Gruppe unterschiedlich stark ausgeprägten Atrophiestadiums ein. Eine Ausnahme bildet in dieser Beziehung allerdings die Reaktion auf eine Bestrahlung mit 9000R. Hier kommt es zu einer erheblichen Verzögerung des Regenerationsbeginns. Die Neubildung nimmt mit steigender Dosis kontinuierlich an Intensität zu, so daß bei höherer Dosierung schließlich eine starke Hyperplasie mit einer akanthotischen Komponente resultiert. Außerdem besteht eine weit-

gehende Dosisabhängigkeit bezüglich der Rückbildungsgeschwindigkeit der Hyperplasie im allgemeinen sowie der degenerativen Symptome in dieser regenerierten Epidermis im besonderen. Daher bleibt bei hoher Dosierung über lange Zeit ein erheblich verdicktes Oberflächenepithel mit zahlreichen regressiven Zell- und Kernerscheinungen in den oberen Schichten zu beobachten. Der wesentliche Unterschied zu der zum Untergang bestimmten Epidermis liegt in der Funktionstüchtigkeit der Basalschicht begründet. Die Wirkung der energiereichen Strahlung ist also mit dem Untergang des Epithels noch nicht beendet, sondern sie kommt auch in unterschwelliger Form in der Regeneration zum Ausdruck. Während die primäre zelluläre Veränderung der Epidermis eine direkte Reaktion auf die Gammastrahlung ist, dürfte für die degenerative Komponente in der neugebildeten Epidermis die veränderte Reaktionslage des mesenchymalen Bindegewebes eine wichtige Rolle spielen.

Die epithelialen Bestandteile der Haarfollikel reagieren ähnlich wie das Oberflächenepithel, insgesamt jedoch etwas heftiger, weil hier die Stoffwechsellage etwas intensiver und außerdem die Strahlenbelastung infolge des raschen Dosiszuwachses in der Tiefe stärker ist. Die unterschiedlichen augenblicklichen Entwicklungsphasen der einzelnen Haarbälge bedingen eine sehr verschieden ausgeprägte Degeneration, die zunächst zu einer teilweisen, später ab 6000R zu einer vollständigen Epilation führt. Histologisch gehen nach einer Strahlenbelastung mit 6000R fast alle, nach 7500 und 9000R schließlich sämtliche Haarfollikel total zugrunde. Interessanterweise kommt es im Anschluß daran bei Meerschweinchen im Gegensatz zum Menschen zu einer Neubildung von Haarfollikeln durch die Epidermis. Diese erfolgt nach einer Strahlenbelastung mit 9000R allerdings nur sehr träge.

Das mesenchymale Bindegewebe reagiert aufgrund der unterschiedlichen Stoffwechsellage in seinen einzelnen Abschnitten oftmals sehr verschiedenartig. - Eine konstant zu beobachtende Strahlenreaktion ist außer der zeitweisen Fibrozytenschwellung eine unterschiedlich starke Faserverquel-

lung. Die Veränderungen des Papillarkörpers weisen eine weitgehende Korrelation zu denen der Epidermis auf. Das Stratum reticulare reagiert nur noch in lockerer Abhängigkeit von der Alteration des Oberflächenepithels und die Subcutis schließlich völlig unabhängig.

Zunächst steht im Papillarkörper eine Funktionssteigerung des kollagenen Bindegewebes im Vordergrund. Diese verläuft im allgemeinen zweiphasig mit einer Unterbrechung zur Zeit der Epidermisatrophie. Etwa ab 4500R finden in steigendem Maße zwischenzeitlich degenerative Vorgänge an den Bindegewebszellen statt, die aber insgesamt keine wesentliche Rolle spielen. Das entzündliche Geschehen in Form der ödematösen Durchtränkung, der zelligen Infiltration und der Hyperämie zeigt ein ähnliches Verhalten, das allerdings keine so große Regelmäßigkeit erkennen läßt. Zum Zeitpunkt der Destruktion des Oberflächenepithels besteht zumeist ein Gipfel des wellenförmigen Entzündungsablaufs. Hierfür stellt der Untergang der Epidermiszellen den adäquaten Reiz dar. Mit steigender Dosis kommt es als Folge der Funktionssteigerung des faserbildenden Bindegewebes zu einer zunehmenden Sklerosierung des Papillarkörpers.

Das Stratum reticulare reagiert in jedem Falle langsamer und schwächer als das Stratum papillare. In den höheren Dosisgruppen wird der Unterschied der Reaktionsintensität - besonders bezüglich der Entzündung - zwischen den beiden Cutisabschnitten jedoch ständig geringer. Die vorübergehenden degenerativen Bindegewebsveränderungen manifestieren sich besonders im Stratum reticulare, so daß man relativ kurzfristig eine Cutisatrophie beobachten kann, die aber bald wieder ausgeglichen wird.

Die Subcutis zeigt eine wesentlich von der Cutis abweichende Strahlenreaktion. Die Ursache hierfür liegt in ihrer andersartigen histologischen Struktur sowie in der Tatsache begründet, daß hierher die größte Strahlendosis gelangt. Das entzündliche Geschehen ist in wechselnder Stärke ausgeprägt. Im allgemeinen erreicht es sein Maximum etwas später als im Papillarkörper. Zunächst sehr langsam, bei höherer Dosierung etwas rascher setzen dann die charak-

teristischen Umbauvorgänge ein, die zu einem weitgehenden Schwund des Fettgewebes durch gleichzeitige Umwandlung zu faserbildendem Bindegewebe führen. Zusätzliche Aktivierung der Fibrozyten sowie Fibroblastenneubildung lassen eine in Abhängigkeit zur Dosis stehende Faserinduration entstehen. Im späteren Abschnitt des Beobachtungszeitraumes stehen die subcutanen gegenüber den cutanen Veränderungen eindeutig im Vordergrund, was mit den früher relativ zahlreichen klinischen Beobachtungen von Unterhautfibrosen nach Co^{60}-Gammabestrahlung in Einklang steht.

Die Gefäßveränderungen sind insgesamt bei Dosen bis zu 7500R verhältnismäßig gering und können höchstens einen kleinen Teil der geweblichen Hautveränderungen erklären. Bei den mit 9000R bestrahlten Tieren kommen jedoch plötzlich wesentlich stärkere vasculäre Schädigungen, vor allem in der Subcutis, vor, die die Durchblutung erheblich beeinträchtigen können. Der in dieser Dosisgruppe zu beobachtende relativ schmale Hautbezirk, der gegenüber der Peripherie bedeutend stärker alteriert erscheint, besitzt wahrscheinlich eine derartige vasculäre Genese.

Vergleicht man die geschilderten Versuchsergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Befunden nach entsprechend dosierter Röntgenbestrahlung, so kommt man zu dem Resultat, daß die Unterschiede der strahlenbedingten Gewebsreaktion der Haut weniger qualitativer, sondern hauptsächlich quantitativer Art sind. Die histologischen Hautveränderungen nach Co^{60}-Gammabestrahlung sind durchweg geringer ausgeprägt, und zwar sowohl in der Epidermis und ihren Anhangsgebilden als auch im cutanen Bindegewebe. Die Fibrosierungsvorgänge in der Subcutis sind allerdings deutlich stärker im Vergleich zur Röntgenbestrahlung. Die Begründung hierfür liegt in der physikalischen Besonderheit der Gammastrahlen, daß das Maximum der Strahlendosis in einer Gewebstiefe von 4-5 mm liegt, was anatomisch dem Sitz des Subcutangewebes entspricht; dagegen nimmt die Dosis der Röntgenstrahlung von der Oberfläche an rasch kontinuierlich ab.

Dieser lange bekannte und sehr segensreiche hautschonende Effekt der Co^{60}-Therapie - der somit histologisch eindeutig

zu belegen ist - stellt trotz der gleichzeitigen relativen Mehrbelastung der Unterhaut für die Tumorbehandlung mit energiereichen Strahlen einen entscheidenden Fortschritt dar. Der zur Zeit der vorherrschenden Röntgentiefentherapie für die Tumordosis oft limitierende Faktor - nämlich die drohenden chronischen Hautveränderungen - fällt praktisch völlig fort. Die Tumorvernichtungsdosis kann bei Co^{60}-Gammabestrahlung, natürlich bei entsprechender räumlicher und zeitlicher Fraktionierung, ohne wesentliche Gefährdung für die Haut an den Krankheitsherd in der Tiefe herangebracht werden, sodaß stattdessen die Schleimhautreaktionen als Kriterium der örtlichen Strahlentoleranz die dominierende Rolle spielen.

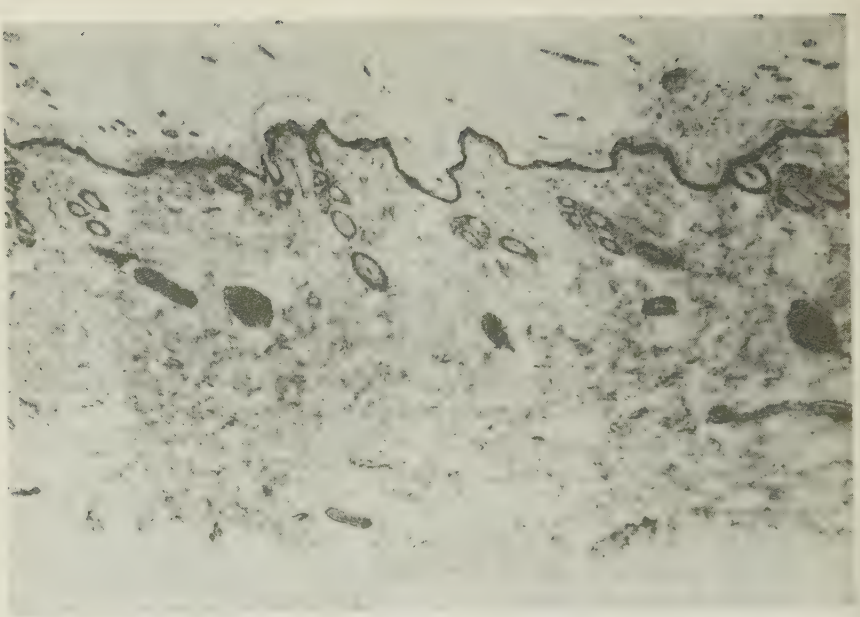


Abb.1. Unbestrahlte Meerschweinchenhaut als Kontrollpräparat. Vergr. 50 fach

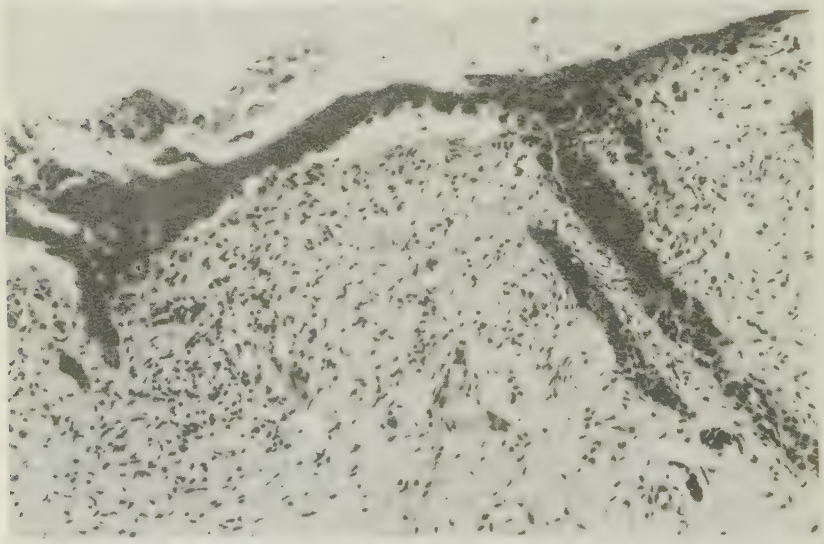


Abb.2. 3000R; 7 Tage. post rad. Koagulationsnekrose der Epidermis mit regressiver Kernpolymorphie. Entzündliche Infiltration mit erheblicher Faserverquellung im Papillarkörper. Vergr. 200 fach

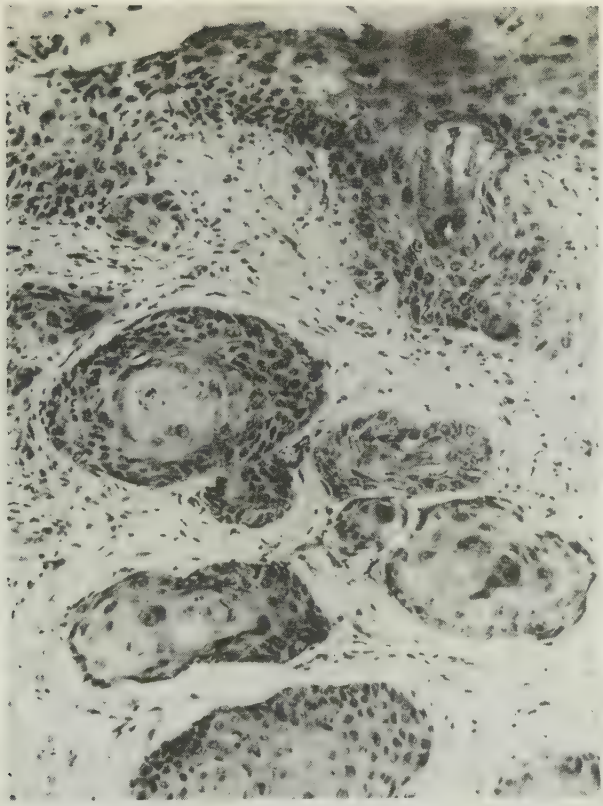
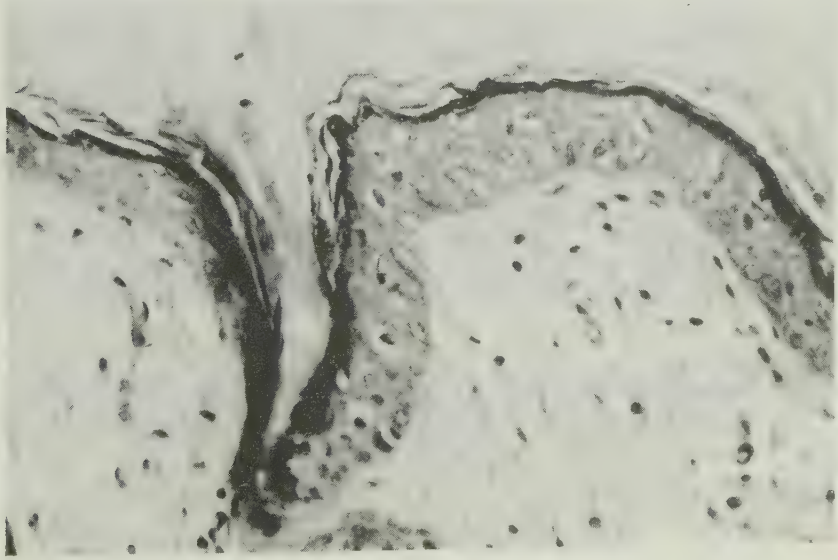


Abb.3. 3000R; 7 Tage post rad. Karzinomähnliche regressive Kernpolymorphie in der Epidermis. Vergr. 200 fach.

Abb.4. 6000R; 24 Stunden.post rad. Verbreiterung der Epidermis.Hydropisch geschwollene Epithelzellen mit vergrößerten Zellkernen.Teilweise Pyknosen in der Stachelzellschicht.Grobklumpige Keratohyalinschicht bei leichter lamellärer Hyperkeratose.Ödematöse Auflockerung des Papillarkörpers.Vergr. 500 fach.



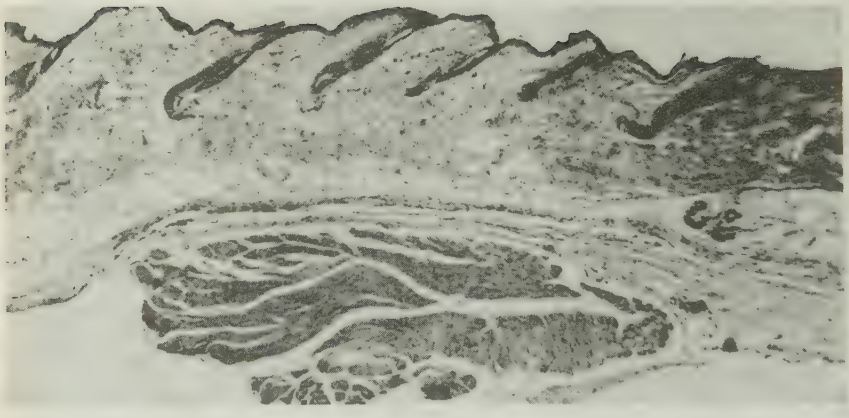


Abb.5. 6000R; 7 Tage. post rad. Atrophie der Epidermis, der Haarfollikel und der Cutis. Vergr. 50 fach.

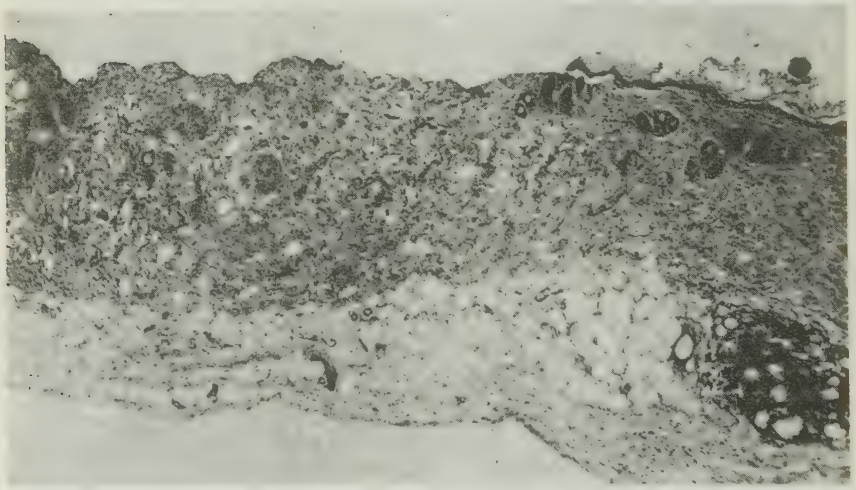


Abb.6. 6000R; 9 Tage. post rad. Totalnekrose der Epidermis mit zentraler Erosionsstelle. Hyperkeratose über dem Epithelrest. Leichte entzündliche Infiltration und starke Faserverquellung in der Cutis. Lipophagengranulom in der Subcutis. Vergr. 50 fach.

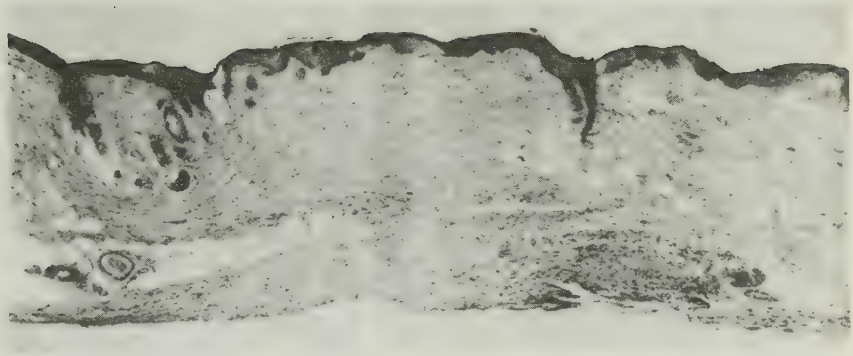


Abb.7. 6000R; 15 Tage. post rad. Hyperplasie der regenerierten Epidermis. Teilweiser oder völliger Schwund der Haarbälge. Sklerosierung des Papillarkörpers mit entzündlicher Infiltration. Fettgewebsabbau und Faserneubildung in der Subcutis. Vergr. 50 fach.

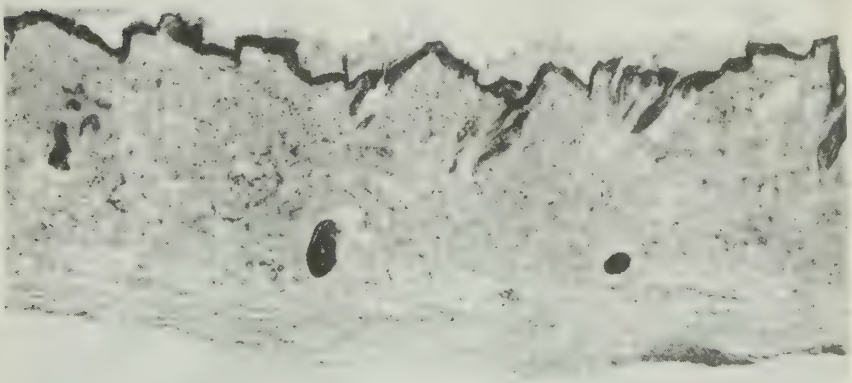


Abb.8. 6000R; 60 Tage. post rad. Leichte Epidermishyperplasie. Geringe Reste der Haarfollikel. Faservermehrung und Fettzellschwund in der Subcutis. Vergr. 50 fach.

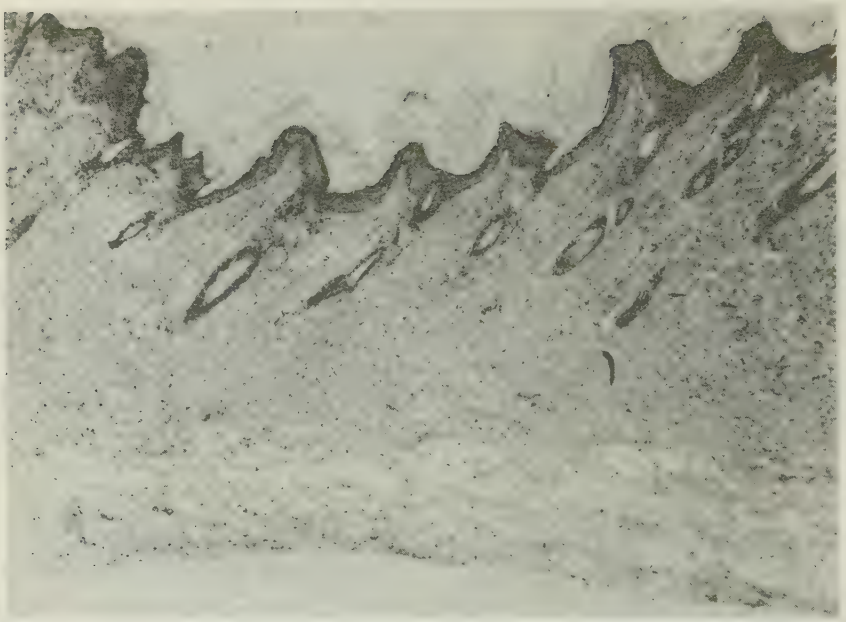


Abb.9. 9000R; 24 Stunden. post rad. Hydropische bzw. vakuolige Schwellung der Epidermis.Leichtes Cutisödem. Vergr. 50 fach.

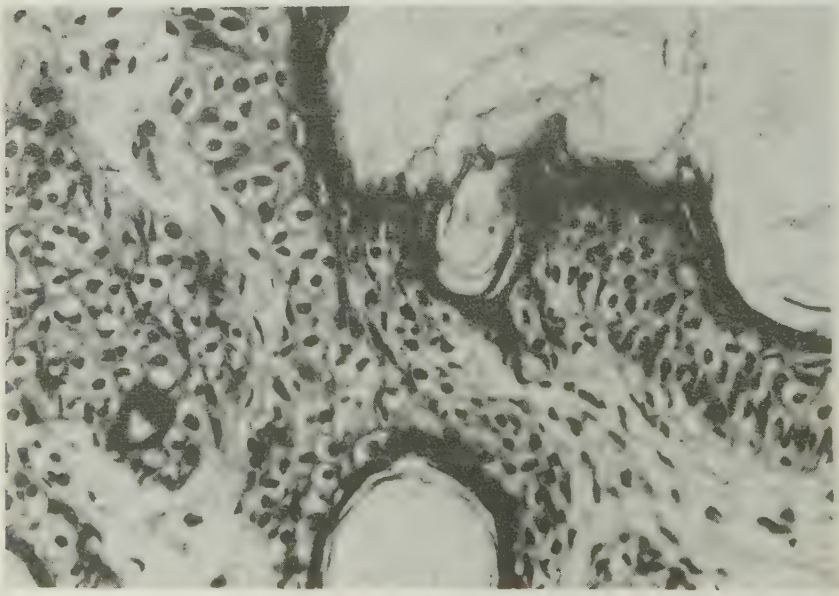
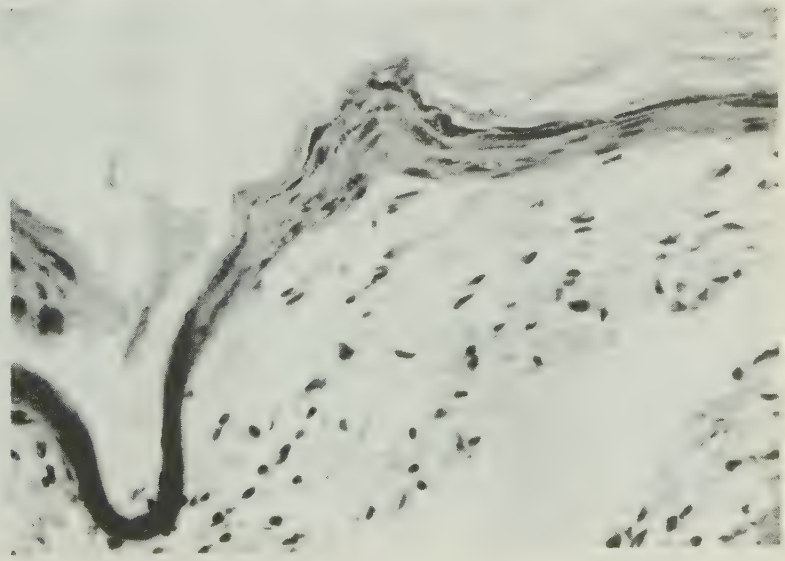


Abb.10. 9000R; 3 Tage.post rad. **Hydropische Nekrobiose der Epidermis.** Grobklumpige Keratohyalinschicht. Vergr. 500 fach.

Abb.11. 9000R; 5 Tage. post rad. Atrophie der Epidermis mit fetziger Ablösung der Hornschicht. Stellenweise bullöse Epidermolyse. Cutisödem. Starkes entzündliches Infiltrat in der Subcutis. Vergr. 50 fach.

Abb.12. 9000R; 5 Tage. post rad. Koagulationsnekrotische Epidermis mit verdämmernden Zellkernen. Entzündliches Ödem des Papillarkörpers. Vergr. 500 fach.



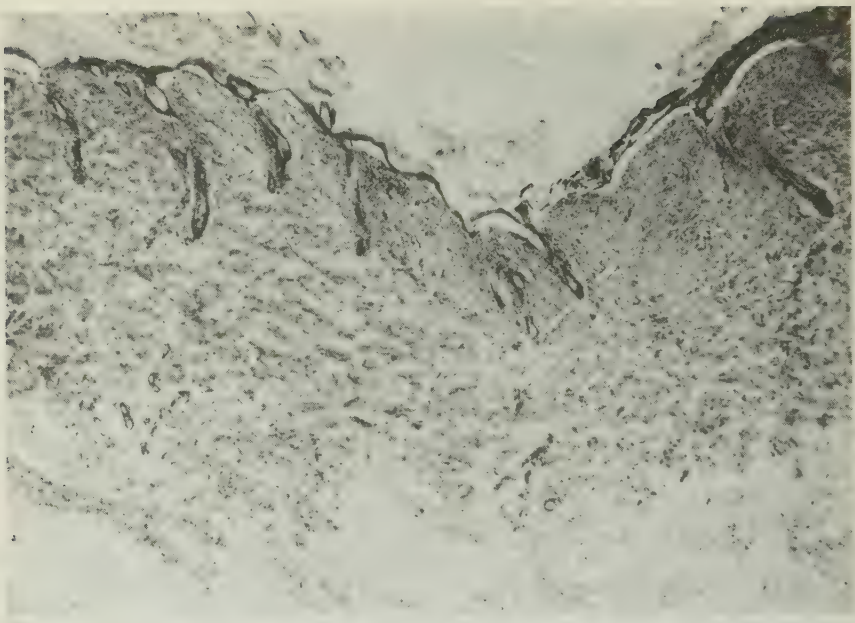


Abb.13. 9000R; 9 Tage.post rad. Abhebung der schmalen nekrotischen Epidermis von der Unterlage. Starkes perifollikuläres Infiltrat im sklerosierten Papillarkörper. Atrophie der Haarfollikel. Leichte Faserverquellung und Ödem im Corium. Vergr. 50 fach.

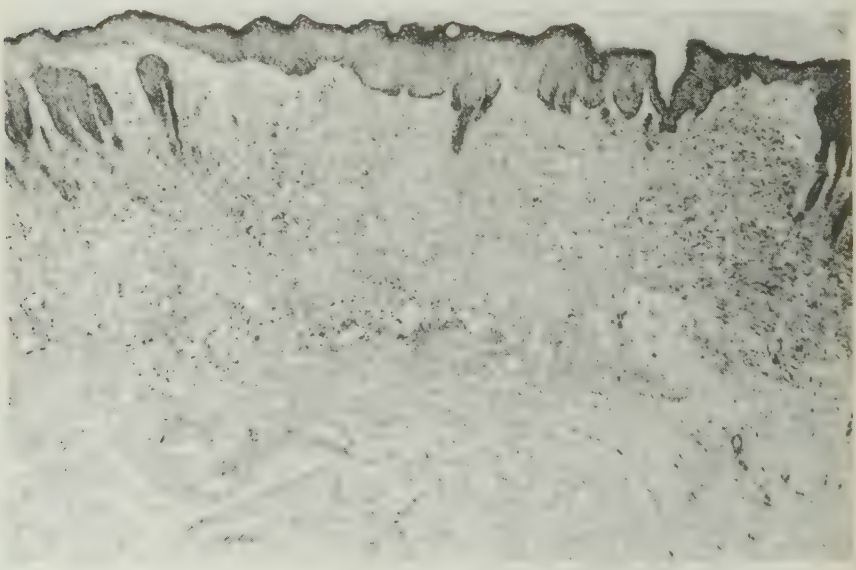


Abb.14. 9000R; 15 Tage.post rad. Hyperplasie der regenerierten Epidermis. Schwund der Haarfollikel. Vergr. 50 fach.

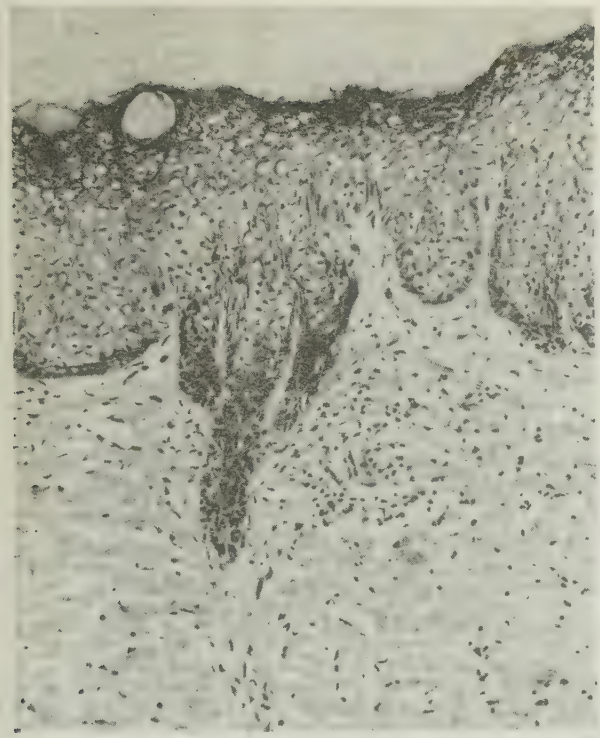
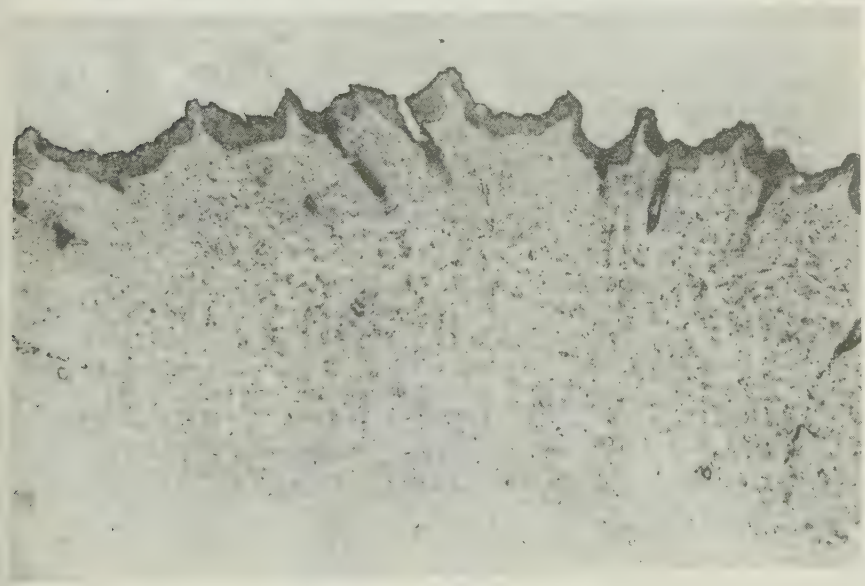


Abb.15. 9000R; 15 Tage.post rad. Reaktive Akanthose mit Zapfenbildung der Epidermis. Sehr breite mittelkörnige Keratohyalinschicht. Vakuolig geschwollene Epithelzellen mit pyknotischen Kernen, aber aktive Basalschicht. Faserverquellung, entzündliche Infiltration und Kapillarsprossung im Papillarkörper. Vergr. 200 fach.

Abb.16. 9000R; 60 Tage.post rad. Leichte Epidermishyperplasie. Rückgang der Akanthose. Bindegewebsstränge als Residuen der Haarfollikel. Vergr. 50 fach.



Literaturnachweis:

1. B e c k e r, J. und G.S c h u b e r t, Die Supervoltthera-pie; Georg Thieme - Stuttgart 1961
2. B e r g, N.O. und M.L i n d g r e n, ref.Zbl.ges.Radiol.66 (1960):107
3. B i r k n e r, R. und G.H i n z, Vorläufige Erfahrungen mit einer 2000-Curie-Kobaltteletherapieanlage; Med.Klin.56 (1961):701-705
4. B i r k n e r, R. und B.H o f f m a n n, Unterhautindura-tionen nach Telekobalttherapie; Strahlen-therapie 116 (1961):463-477
5. B o h n d o r f, W., ref.Zbl.ges.Radiol.78 (1963):294
6. B o r a k, J., zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):185
7. Coh ø r s, P., R.J a f f é und H.M e e s s e n, Pathologie der Laboratoriumstiere; Springer-Berlin, Göttingen,Heidelberg (1958) Bd. 1
8. D a h l, B., zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin, Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):163
9. D e v i k, F., zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg (1960):164
10. E m e r y, E.W., ref.Zbl.ges.Radiol.46 (1955):332
11. F l a s k a m p, W., zit.Handbuch der allgemeinen Patholo-gie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Sprin-ger-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):185
12. F o r s s b e r g, A., zit. Handbuch der allgemeinen Patho-logie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Sprin-ger-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):128
13. F r é d é r i c, J., Etude Histologique et Histochemique de la Peau de Cobaye traitée pars les Rayons X; Arch.Biol. (Paris) 60 (1949):79-101
14. F r e i d, J.R., H.Goldberg,W.Tenzel, C.L.Okrainetz und M.J.Aral, ref.Zbl.ges.Radiol.53 (1957):174
15. F u n s h t e i n, L.V., ref.Zbl.ges.Radiol.66 (1960):106
16. G e a r y, J.R., zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):184
17. G r a y, L.H., zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):128

18. H e i t e, H.J. und E.M a c h e r, Zum Nachweis der Verminderung von Gefäßen mittels Tuschinjektion nach Röntgenbestrahlung von Meerschweinchenhaut; Strahlentherapie 114 (1961):274-280

19. H e i t z, H.J. und W.S c h r a d e r, zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner, Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen, Heidelberg X,1 (1960):158

20. H o b i t z, H., Pathophysiologie des Strahlenschadens; Med.Klin. 1957:1474-1479

21. H o l z k n e c h t, G., zit. Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):179

22. H o r n y k i e w y t s c h, T., Hinweise zur Telekobaltbestrahlung und 3-jährige Ergebnisse bei malignen Larynx-, Zungen- und Tonsillengeschwülsten; Strahlentherapie 115 (1961):233-256

23. H o u g h t o n, L.E., J.B.Walter, and D.E.A.Jones, The inhibition of acute x-ray damage by Cortisone; Brit.med.J. 1954:1313-1315

24. L a c a s s a g n e, R. und G.G r i c o u r o f f, zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin, Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):164,165

25. L e v y, B.M. und R.R u g h, zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):155

26. L i n d e n, W.A., Zur Frage des biologischen Dosisäquivalents von Co^{60}-Gamma-und 200kV-Röntgenstrahlung; Strahlentherapie 121 (1963):259-262

27. L i n d e n, W.A., Zur Frage des biologischen Dosisäquivalents von Co^{60}-Gamma-und 200kV-Röntgenstrahlung. III. Strahlenbiologische Untersuchungen am Walker-Karzinom der Ratte, Strahlentherapie Sonderbd. 55 (1964):357-365

28. L u b a r s c h, O. und J.W ä t j e n, zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner, Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen, Heidelberg X,1 (1960):162

29. L u s h b a u g h, C.C. und J.B.S t o r e r, zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner, Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen, Heidelberg X,1 (1960):134

30. M e l l e t t, P.G., J.B.Walter, and L.E.Houghton, Two-phase ulceration in guinea-pig skin following local irradiation with x-rays; Brit.J.exp. Path.41 (1960):160-168

31. M e l l e t t, P.G., J.B.Walter and L.E.Houghton, The mechanism of inhibition of acute x-ray damage to guinea-pig skin by Cortisone; Brit. J.exp.Path.42 (1961):212-221

32. M i e s c h e r, G., zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):162, 164, 180, 181, 182, 184

33. M o n t a g n a, W. und H.B.C h a s e, zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer, Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):184

34. O s c h i n s k a y a, G.K., ref.Zbl.ges.Radiol.64 (1960):7

35. P ö s c h l, M., Örtliche Strahlenreaktion an der Haut und Cortisionbehandlung; Strahlentherapie 103 (1957):289-293

36. R e g a u d, C. und A.L a c a s s a g n e, zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner, Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen, Heidelberg X,1 (1960):156

37. S c h o l t z, W., zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):183

38. S n i d e r, R.S., zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):133

39. S o u z a L o b o, P. de,ref.Zbl.ges.Radiol.53 (1957):174

40. U n n a, P.G., zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin, Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):167

41. W o l b a c h, S.B., zit. Handbuch d. allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960):156

42. Z d a n s k y, E., ref.Zbl.ges.Radiol.69 (1961):272

43. Z o l l i n g e r, H.U., Radio-Histologie und Radio-Histopathologie, im Handbuch der allgemeinen Pathologie, hrsg. Büchner,Letterer,Roulet; Springer-Berlin,Göttingen,Heidelberg X,1 (1960)

Es ist mir ebenso angenehme Pflicht wie dringendes Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Birkner für die Überlassung des Themas, des Materials und die Korrektur der Arbeit zu danken, ebenso Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Trautmann für die jederzeit freundliche Unterstützung und Beratung. Ferner bin ich Herrn Dr. med. Jürgen Kollath für die Einführung in die Technik der Experimente und ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Karl Kloos für seine didaktische Anleitung zur Interpretation histologischer Phänomene, für die Kontrolle der Befunde sowie für die Anfertigung der Photographien zu herzlichem Dank verpflichtet. Ebenfalls danke ich Fräulein Helga Krause für die Herstellung der Vergrößerungen.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 31. 5. 1942 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Heinz Korthaus und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Brondke, in Lüdenscheid (Westf.) geboren.

Seit Ostern 1948 besuchte ich die evangelische Volksschule Haan (Rhld.) und wechselte 1952 auf das Städt. Helmholtz-Gymnasium Hilden über. Dort bestand ich zu Ostern 1961 das Abitur.

Im Sommer-Semester 1961 begann ich mein Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, wo ich im März 1962 das Vorphysikum und im August 1963 das Physikum bestand. Meine klinischen Semester verbrachte ich zunächst noch in Bonn, später an der Freien Universität Berlin. Im Sommer 1966 unterbrach ich mein Studium für 1 Semester wegen einer 5monatigen Famulatur in Cleveland (USA).